Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Sucroferric Oxyhydroxide (Velphoro)

Fresenius Medical Care Deutschland GmbH

Modul 4 A

Kontrolle des Phosphatspiegels bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 01.10.2014

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... 4
Abbildungsverzeichnis ... 34
Abkürzungsverzeichnis ... 35
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 40
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 41
4.2 Methodik ... 71
4.2.1 Fragestellung ... 71
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 74
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 81
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 81
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 82
4.2.3.3 Suche in Studienregistern ... 84
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien ... 85
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 86
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 89
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 89
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 90
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 99
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 100
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 101
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 109
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 111
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 111
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 111
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 111
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 115
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 117
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 119
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 122
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 122
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 177
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 178
4.3.1.3.1 <Endpunkt> – Gesamtpopulation RCT ... 182
4.3.1.3.1.1 <Mortalität> – RCT ... 184
4.3.1.3.1.2 <Morbidität> – RCT ... 188
4.3.1.3.1.3 <Lebensqualität> – RCT ... 229
4.3.1.3.1.4 <Sicherheit> – RCT ... 236
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – Gesamtpopulation RCT ... 307

4.3.1.3.2.2 <Morbidität> – RCT ... 333
4.3.1.3.2.3 <Lebensqualität> – RCT ... 439
4.3.1.3.2.4 <Sicherheit> – RCT ... 466
4.3.1.3.2.5 Weitere im CSR berichtete Subgruppenanalysen ... 661
4.3.1.3.3 <Endpunkt> – Teilpopulation (A2) RCT ... 665
4.3.1.3.3.1 <Mortalität> – RCT ... 665
4.3.1.3.3.2 <Morbidität> – RCT ... 667
4.3.1.3.3.3 <Lebensqualität> – RCT ... 691
4.3.1.3.3.4 <Sicherheit> – RCT ... 696
4.3.1.3.4 Subgruppenanalysen – Teilpopulation (A2) RCT ... 736
4.3.1.3.4.2 <Morbidität> – RCT ... 766
4.3.1.3.4.3 <Lebensqualität> – RCT ... 874
4.3.1.3.4.4 <Sicherheit> – RCT ... 902
4.3.1.3.5 Zusammenfassung der Ergebnisse der Gesamtpopulation aus randomisierten kontrollierten Studien ... 1106
4.3.1.3.6 Zusammenfassung der Ergebnisse der Teilpopulation (A2) aus randomisierten kontrollierten Studien ... 1136
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 1168
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 1168
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 1168
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 1168
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 1169
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 1169
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 1171
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 1172
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 1172
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 1172
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 1173
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 1173
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 1174
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 1175
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 1175
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 1175
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 1176
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 1176
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 1176
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen ... 1177
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 1178
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 1178
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 1184
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 1197
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 1198
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 1198

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 1198
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 1198
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 1199
4.5.4.1 Hintergrund und Fragestellung ... 1200
4.5.4.2 Methodik der systematischen Literaturrecherche ... 1203
4.5.4.2.1 Leitlinienrecherche ... 1203
4.5.4.2.2 Literaturrecherche in Literaturdatenbanken ... 1203
4.5.4.3 Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche ... 1204
4.5.4.3.1 Leitlinien ... 1204
4.5.4.3.2 Literaturdatenbanken ... 1206
4.5.4.3.3 Ergebnisse: Zusammenhang Phosphatspiegel – Mortalität ... 1209
4.5.4.3.3.1 Aussagen der Leitlinien ... 1209
4.5.4.3.3.2 Aussagen der in den Literaturdatenbanken identifizierten Literatur ... 1214
4.5.4.3.3.3 Zusammenfassung ... 1216
4.5.4.3.4 Ergebnisse: Zusammenhang Kalziumspiegel – Mortalität ... 1218
4.5.4.3.4.1 Aussagen der Leitlinien ... 1218
4.5.4.3.4.2 Aussagen der in den Literaturdatenbanken identifizierten Literatur ... 1221
4.5.4.3.4.3 Zusammenfassung ... 1222
4.5.4.3.5 Ergebnisse: Zusammenhang PTH-Spiegel – Mortalität ... 1224
4.5.4.3.5.1 Aussagen der Leitlinien ... 1224
4.5.4.3.5.2 Aussagen der in den Literaturdatenbanken identifizierten Literatur ... 1227
4.5.4.3.5.3 Zusammenfassung ... 1228
4.5.4.4 Zusammenfassung und Schlussfolgerungen ... 1229
4.5.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung ... 1231
4.5.4.5.1 Methodik der Leitlinienrecherche ... 1231
4.5.4.5.2 Methodik der Literaturrecherche in Literaturdatenbanken ... 1244
4.5.4.5.3 Definition der Empfehlungsstärken der Leitlinien ... 1249
4.5.4.5.4 Supplementary Tables der KDIGO CKD-MBD 2009 Leitlinie [KDIGO 2009] ... 1253
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien ... 1256
4.7 Referenzliste ... 1257
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 1271
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern ... 1277
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 1280
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) ... 1281
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 1285
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 1363

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 74

Tabelle 4-2: Übersicht über Patientencharakteristika verfügbarere Studien bzgl. Tablettenlast 96

Tabelle 4-3: Unterschied bei den Operationalisierungen in den Studien PA-CL-03A und PA-CL-05A/05B (inklusive erster Teil der Auswertung PA-CL-05A) 99

Tabelle 4-4: Übersicht über Planung und Durchführung von Subgruppenanalysen in Studie PA-CL-03A, PA-CL-05A und PA-CL-05A/05B (Gesamtpopulation und Teilpopulation A2) 105

Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Stand 28.07.2014) 112

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 114

Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 118

Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 121

Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 123

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 128

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulation: Demographische, Baseline- und Krankheitscharakteristika der Patienten in der Studie nach Behandlungsgruppe – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus PA-CL-03A, **Gesamtpopulation FAS** 130

Tabelle 4-12: Relevante Vorerkrankungen der Patienten in Studie PA-CL-03A (SAF) 133

Tabelle 4-13: Übersicht über die häufigsten Begleitmedikamente in Studie PA-CL-03A (SAF) 134

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulation: Demographische und Baselinecharakteristika der Patienten in der Studie nach Behandlungsgruppe – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus PA-CL-03A, **Teilpopulation (A2) FAS** 135

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulation: Demographische und Baselinecharakteristika der Patienten in der Studie nach Behandlungsgruppe – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus PA-CL-05A und PA-CL-05A/05B, **Gesamtpopulation FAS** 137

Tabelle 4-16: Baseline Kt/V Werte der Studienpopulation (FAS) in Studie PA-CL-05A/05B 140

Tabelle 4-17: Vorangegangene Phosphatbinderbehandlung in Studie PA-CL-05A/05B 142

Tabelle 4-18: Relevante Vorerkrankungen in Studie (Häufigkeit ≥ 10 %) PA-CL-05A/05B 143

Tabelle 4-19: Vorhergehende Medikamente (mit Häufigkeit von ≥5%) in Studie PA-CL-05A/05B 144

Tabelle 4-20: Begleitmedikamente (mit einer Häufigkeit ≥ 10 %) in Studie PA-CL-05A (Phase 1) 148

Tabelle 4-21: Begleitmedikation mit Eisenpräparaten in Studie PA-CL-05A/05B (Phase 1) 150

Tabelle 4-22: Charakterisierung der Studienpopulation: Demographische, Baseline- und Krankheitscharakteristika der deutschen Patienten in der Studie nach Behandlungsgruppe – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus PA-CL-05A und PA-CL-05A//05B, **Gesamtpopulation FAS** 152

Tabelle 4-23: Charakterisierung der Studienpopulation: Demographische und Baselinecharakteristika der Patienten in der Studie nach Behandlungsgruppe – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus PA-CL-05A und PA-CL-05A/05B, **Teilpopulation (A2) FAS** 155

Tabelle 4-24: Charakterisierung der Studienpopulation: Demographische und Baselinecharakteristika der deutschen Patienten in der Studie nach Behandlungsgruppe – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus PA-CL-05A und PA-CL-05A/05B, **Teilpopulation (A2) FAS** 158

Tabelle 4-25: Patienteneinschluss in Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) 164

Tabelle 4-26: Patientencharakteristika der deutschen Dialysepatienten [Arbor Research Collaborative for Health 2011a, Arbor Research Collaborative for Health 2011b, Arbor Research Collaborative for Health 2011c, Arbor Research Collaborative for Health 2011d, Arbor Research Collaborative for Health 2011e, MNC-Medical Netcare GmbH 2014] 173

Tabelle 4-27: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 177

Tabelle 4-28: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Gesamtpopulation und für Teilpopulation A2 179

Tabelle 4-29: Operationalisierung von <Endpunkt Gesamtmortalität> 184

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt Gesamtmortalität> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 184

Tabelle 4-31: Ergebnisse für <Endpunkt Gesamtmortalität> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS** 186

Tabelle 4-32: Operationalisierung von <Endpunkt Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis 188

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 189

Tabelle 4-34: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis, kardialen und vaskulären Störungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS** 190

Tabelle 4-35: Operationalisierung von <Endpunkt Patienten mit Störungen des Nervensystems> 193

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt Patienten mit Störungen des Nervensystems> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 193
Tabelle 4-37: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Störungen des Nervensystems> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS** 195
Tabelle 4-38: Operationalisierung von <Endpunkt Patienten mit symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Fraktur> 196
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt Patienten mit symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Fraktur> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 198
Tabelle 4-40: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Fraktur> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS** 199
Tabelle 4-41: Operationalisierung von <Endpunkt Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie> 201
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 202
Tabelle 4-43: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS** 204
Tabelle 4-44: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 206
Tabelle 4-45: Operationalisierung von <Endpunkt Patienten mit hyperkalzämischer Krise> 209
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt Patienten mit hyperkalzämischer Krise> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 209
Tabelle 4-47: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit hyperkalzämischer Krise> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS** 211
Tabelle 4-48: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit hyperkalzämischer Krise> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 212
Tabelle 4-49: Operationalisierung von <Endpunkt Compliance> 213
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt Compliance> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 214
Tabelle 4-51: Ergebnisse für <Endpunkt Compliance> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS** 215
Tabelle 4-52: Operationalisierung von <Endpunkt Veränderungen im Serumphosphatspiegel> 217
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt Veränderungen im Serumphosphatspiegel> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 218
Tabelle 4-54: Ergebnisse für <Endpunkt Veränderungen im Serumphosphatspiegel> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS** 219
Tabelle 4-55: Operationalisierung von <Endpunkt Veränderungen im Serumkalziumspiegel> 221

Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt Veränderungen im Serumkalziumspiegel> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 222

Tabelle 4-57: Ergebnisse für <Endpunkt Veränderungen im Serumkalziumspiegel> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS** 223

Tabelle 4-58: Operationalisierung von <Endpunkt Patienten mit Hospitalisierung> 225

Tabelle 4-59:Bewertung des Verzerrungspotenzials für < Endpunkt Patienten mit Hospitalisierung> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 226

Tabelle 4-60: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hospitalisierung> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 227

Tabelle 4-61: Operationalisierung von <Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität> . 229

Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 229

Tabelle 4-63: Ergebnisse für <Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie PA-CL-05A, **Gesamtpopulation FAS** 230

Tabelle 4-64: Operationalisierung von < Endpunkt Tablettenlast („pill burden“)> 232

Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt Tablettenlast („pill burden“)> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 232

Tabelle 4-66: Ergebnisse für < Endpunkt Tablettenlast („pill burden“)> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS** 234

Tabelle 4-67: Operationalisierung von <Endpunkt Patienten mit unerwünschtem Ereignis (UE)>..... 236

Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt Patienten mit unerwünschtem Ereignis (UE)> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 238

Tabelle 4-69: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit unerwünschtem Ereignis (UE)> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 240

Tabelle 4-70: Operationalisierung von <Endpunkt Patienten mit schwerwiegendem unerwünschten Ereignis (SUE)>..... 242

Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt Patienten mit schwerwiegendem unerwünschten Ereignis (SUE)> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 243

Tabelle 4-72: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit schwerwiegendem unerwünschten Ereignis (SUE)> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 244

Tabelle 4-73: Operationalisierung von <Endpunkt Patienten mit Therapieabbruch wegen unerwünschtem Ereignis (UE)>..... 246

Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt Patienten mit Therapieabbruch wegen unerwünschtem Ereignis (UE)> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 247

Tabelle 4-75: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Therapieabbruch wegen unerwünschtem Ereignis (UE)> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 248

Tabelle 4-76: Operationalisierung von <Endpunkt Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad> 250

Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 251

Tabelle 4-78: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 253

Tabelle 4-79: Operationalisierung von <Endpunkt Patienten mit metabolischer Azidose> .. 256

Tabelle 4-80: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt Patienten mit metabolischer Azidose> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 256

Tabelle 4-81: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit metabolischer Azidose> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 258

Tabelle 4-82: Operationalisierung von <Endpunkt Patienten mit Hyperphosphatämie> 260

Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt Patienten mit Hyperphosphatämie> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 261

Tabelle 4-84: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hyperphosphatämie> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 262

Tabelle 4-85: Operationalisierung von <Endpunkt Patienten mit Hypophosphatämie> 265

Tabelle 4-86: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hypophosphatämie> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 267

Tabelle 4-87: Operationalisierung von <Endpunkt Patienten mit Hypokalzämie> 270

Tabelle 4-88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt Patienten mit Hypokalzämie> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 271

Tabelle 4-89: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hypokalzämie> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 272

Tabelle 4-90: Operationalisierung von <Endpunkt Patienten mit Hyperparathyreoidismus> 274

Tabelle 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt Patienten mit Hyperparathyreoidismus> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 275

Tabelle 4-92: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hyperparathyreoidismus> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 276

Tabelle 4-93: Operationalisierung von <Endpunkt Patienten mit Diarrhö> 278

Tabelle 4-94: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt Patienten mit Diarrhö> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 279

Tabelle 4-95: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Diarrhö> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 281

Tabelle 4-96: Übersicht über schwerwiegende UEs, die zum Studienabbruch führten (SS = 1.055) [Vifor Pharma 2013] 284

Tabelle 4-97: Übersicht über den Zeitpunkt des Beginns von zum Studienabbruch führenden UEs bei ≥ 0,5 % der Studienteilnehmer (SAF = 1,055) [Vifor Pharma 2013] 285

Tabelle 4-98: Übersicht über den Zeitpunkt des Beginns von gastrointestinalen UEs bei ≥ 2,0 % der Studienteilnehmer (SAF = 1,055) [Vifor Pharma 2013] 286

Tabelle 4-99: Übersicht über das Ergebnis des ersten UEs „Diarrhö“ für alle Patienten, die innerhalb der ersten 7 Tage nach Behandlungsbeginn „Diarrhö“ berichteten (N = 50) [Vifor Pharma 2013] 287

Tabelle 4-100: Übersicht über das Ergebnis des ersten UEs „Diarrhö“ für alle Patienten, die zu irgendeinem Zeitpunkt während der Studie PA-CL-05A und PA-CL-05B „Diarrhö“ berichteten (N = 207) [Vifor Pharma 2013] 288

Tabelle 4-101: Operationalisierung von <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen> 289

Tabelle 4-102: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 290

Tabelle 4-103: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 291

Tabelle 4-104: Operationalisierung von <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Blutungen> 295

Tabelle 4-105: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Blutungen> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 296

Tabelle 4-106: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Blutungen> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 297

Tabelle 4-107:Operationalisierung von <Endpunkt Patienten mit Hyperkaliämie> 299

Tabelle 4-108: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt Patienten mit Hyperkaliämie> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 299

Tabelle 4-109: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hyperkaliämie> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 301

Tabelle 4-110: Operationalisierung von <Endpunkt Patienten mit Anämie> 303

Tabelle 4-111: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt Patienten mit Anämie> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 304

Tabelle 4-112: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Anämie> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 305

Tabelle 4-113: Übersicht über Planung und Durchführung von Subgruppenanalysen in Studie PA-CL-03A, PA-CL-05A und PA-CL-05A/05B (Gesamtpopulation und Teilpopulation A2) 308

Tabelle 4-114: Subgruppeninteraktionsterme für die Gesamtpopulation, Studie RCT PA-CL-03A 314

Tabelle 4-115: Subgruppeninteraktionsterme für die Gesamtpopulation, Studie RCT PA-CL-05A 317

Tabelle 4-116: Subgruppeninteraktionsterme für die Gesamtpopulation, Studie RCT PA-CL-05A/05B 322

Tabelle 4-117: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Gesamtmortalität> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS** 327

Tabelle 4-118: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Gesamtmortalität> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS** 329

Tabelle 4-119: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Gesamtmortalität> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS** 331

Tabelle 4-120: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS** 333

Tabelle 4-121: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS** 335

Tabelle 4-122: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS** 337

Tabelle 4-123: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit kardialen Störungen> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS** 339

Tabelle 4-124: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit kardialen Störungen> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS** 341

Tabelle 4-125: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit kardialen Störungen> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS** 344

Tabelle 4-126: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit vaskulären Störungen> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS** 347

Tabelle 4-127: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit vaskulären Störungen> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS** 349

Tabelle 4-128: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit vaskulären Störungen> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS** 352

Tabelle 4-129: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Störungen des Nervensystems> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS** 354

Tabelle 4-130: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Störungen des Nervensystems> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS** 356

Tabelle 4-131: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Störungen des Nervensystems> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS** 358

Tabelle 4-132: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Fraktur> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS** 361

Tabelle 4-133: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Fraktur> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS** 363

Tabelle 4-134: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Fraktur> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS** 365

Tabelle 4-135: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS** 367

Tabelle 4-136: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS** 369

Tabelle 4-137: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS** 371

Tabelle 4-138: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie*> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS** 373

Tabelle 4-139: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie*> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS** 375

Tabelle 4-140: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie*> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS** 377

Tabelle 4-141: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit anhaltender Hyperkalzämie**> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS** 379

Tabelle 4-142: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit anhaltender Hyperkalzämie**> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS** 381

Tabelle 4-143: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 383

Tabelle 4-144: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 385

Tabelle 4-145: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 387

Tabelle 4-146: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie**> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 389

Tabelle 4-147: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie**> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 391

Tabelle 4-148: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie**> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 393

Tabelle 4-149: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit anhaltender Hyperkalzämie***> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 395

Tabelle 4-150: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit anhaltender Hyperkalzämie***> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 397

Tabelle 4-151: Subgruppenergebnisse für < Patienten mit hyperkalzämischer Krise> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS** 399

Tabelle 4-152: Subgruppenergebnisse für < Patienten mit hyperkalzämischer Krise> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 401

Tabelle 4-153: Subgruppenergebnisse für < Patienten mit hyperkalzämischer Krise> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS** 402

Tabelle 4-154: Subgruppenergebnisse für < Patienten mit hyperkalzämischer Krise> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 404

Tabelle 4-155: Subgruppenergebnisse für < Patienten mit hyperkalzämischer Krise> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS** 406

Tabelle 4-156: Subgruppenergebnisse für < Patienten mit hyperkalzämischer Krise> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 408

Tabelle 4-157: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Compliance (70-120 %)> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS** 410

Tabelle 4-158: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Compliance (70-120 %)> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS** 413

Tabelle 4-159: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Compliance (80-120 %)> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS** 415

Tabelle 4-160: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Compliance (80-120 %)> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS** 417

Tabelle 4-161: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Compliance (80-120 %)> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS** 419

Tabelle 4-162: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Veränderungen im Serumphosphatspiegel> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS** 421

Tabelle 4-163: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Veränderungen im Serumphosphatspiegel> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS** 424

Tabelle 4-164: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Veränderungen im Serumphosphatspiegel> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS**.... 427

Tabelle 4-165: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Veränderungen im Serumkalziumspiegel> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS**.... 430

Tabelle 4-166: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Veränderungen im Serumkalziumspiegel> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS**.... 432

Tabelle 4-167: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Veränderungen im Serumkalziumspiegel> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS**.... 436

Tabelle 4-168: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS**.... 439

Tabelle 4-169: Subgruppenergebnisse für < Endpunkt Tablettenlast („pill burden“)> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS**.... 460

Tabelle 4-170: Subgruppenergebnisse für < Endpunkt Tablettenlast („pill burden“)> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS**.... 462

Tabelle 4-171: Subgruppenergebnisse für < Endpunkt Tablettenlast („pill burden“)> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS**... 464

Tabelle 4-172: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit unerwünschtem Ereignis (UE)> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**.... 466

Tabelle 4-173: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit unerwünschtem Ereignis (UE)> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**.... 468

Tabelle 4-174: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit unerwünschtem Ereignis (UE)> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**.... 471

Tabelle 4-175: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit schwerwiegendem unerwünschten Ereignis (SUE)> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**.... 473

Tabelle 4-176:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit schwerwiegendem unerwünschten Ereignis (SUE)> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**.... 475

Tabelle 4-177:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit schwerwiegendem unerwünschten Ereignis (SUE)> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**.... 477

Tabelle 4-178:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Therapieabbruch wegen unerwünschtem Ereignis (UE)> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**.... 479

Tabelle 4-179: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Therapieabbruch wegen unerwünschtem Ereignis (UE)> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 481

Tabelle 4-180: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Therapieabbruch wegen unerwünschtem Ereignis (UE)> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 483

Tabelle 4-181: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: **milde UE**> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 485

Tabelle 4-182: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: **milde UE**> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 487

Tabelle 4-183: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: **milde UE**> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 489

Tabelle 4-184: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: **moderate UE**> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 491

Tabelle 4-185: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: **moderate UE**> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 493

Tabelle 4-186: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: **moderate UE**> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 495

Tabelle 4-187: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: **schwere UE**> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 497

Tabelle 4-188: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: **schwere UE**> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 499

Tabelle 4-189: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: **schwere UE**> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 501

Tabelle 4-190:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit metabolischer Azidose> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 503

Tabelle 4-191: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit metabolischer Azidose> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 505

Tabelle 4-192: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit metabolischer Azidose> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 507

Tabelle 4-193: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hyperphosphatämie> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 509

Tabelle 4-194: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hyperphosphatämie> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 511

Tabelle 4-195: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hyperphosphatämie> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 513

Tabelle 4-196: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hyperphosphatämie**> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 515

Tabelle 4-197:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hyperphosphatämie**> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 517

Tabelle 4-198:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hyperphosphatämie**> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 519

Tabelle 4-199: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit anhaltender Hyperphosphatämie***> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 521

Tabelle 4-200: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit anhaltender Hyperphosphatämie***> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 523

Tabelle 4-201:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hypophosphatämie> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 525

Tabelle 4-202: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hypophosphatämie> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 527

Tabelle 4-203: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hypophosphatämie> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 529

Tabelle 4-204:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hypophosphatämie**> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 531

Tabelle 4-205:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hypophosphatämie**> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 533

Tabelle 4-206:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hypophosphatämie**> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 535

Tabelle 4-207:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit anhaltender Hypophosphatämie***> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 537

Tabelle 4-208:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit anhaltender Hypophosphatämie***> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**..... 539

Tabelle 4-209:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hypokalzämie> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**..... 541

Tabelle 4-210:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hypokalzämie> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**..... 543

Tabelle 4-211:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hypokalzämie> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**.... 545

Tabelle 4-212: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hypokalzämie**> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**..... 547

Tabelle 4-213: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hypokalzämie**> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**..... 549

Tabelle 4-214: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hypokalzämie**> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**.... 551

Tabelle 4-215: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hyperparathyreoidismus> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**..... 553

Tabelle 4-216: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hyperparathyreoidismus> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**..... 555

Tabelle 4-217: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hyperparathyreoidismus> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**..... 557

Tabelle 4-218:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hyperparathyreoidismus**> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**..... 559

Tabelle 4-219:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hyperparathyreoidismus**> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**..... 561

Tabelle 4-220:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hyperparathyreoidismus**> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**..... 563

Tabelle 4-221: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Diarrhö: **milde Diarrhö**> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**..... 565

Tabelle 4-222: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Diarrhö: **milde Diarrhö**> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**..... 567

Tabelle 4-223: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Diarrhö: **milde Diarrhö**> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**..... 569

Tabelle 4-224: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Diarrhö: **moderate Diarrhö**> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 571

Tabelle 4-225: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Diarrhö: **moderate Diarrhö**> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 573

Tabelle 4-226: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Diarrhö: **moderate Diarrhö**> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 575

Tabelle 4-227: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Diarrhö: **schwere Diarrhö**> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 577

Tabelle 4-228: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Diarrhö: **schwere Diarrhö**> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 579

Tabelle 4-229: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Diarrhö: **schwere Diarrhö**> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 581

Tabelle 4-230: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **Übelkeit**> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 583

Tabelle 4-231: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **Übelkeit (SUE)**> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 585

Tabelle 4-232:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **Übelkeit**> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 587

Tabelle 4-233:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **Übelkeit (SUE)**> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 589

Tabelle 4-234:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **Übelkeit**> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 591

Tabelle 4-235:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **Übelkeit (SUE)**> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 593

Tabelle 4-236: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **Erbrechen**> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 595

Tabelle 4-237: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **Erbrechen (SUE)**> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 597

Tabelle 4-238: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **Erbrechen**> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 599

Tabelle 4-239: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **Erbrechen (SUE)**> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 601

Tabelle 4-240: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **Erbrechen**> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 603

Tabelle 4-241: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **Erbrechen (SUE)**> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 605

Tabelle 4-242: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **verringerter Appetit**> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 607

Tabelle 4-243: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **verringerter Appetit (SUE)**> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 609

Tabelle 4-244: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **verringerter Appetit**> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 611

Tabelle 4-245: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **verringerter Appetit (SUE)**> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 613

Tabelle 4-246: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **verringerter Appetit**> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 615

Tabelle 4-247: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **verringerter Appetit (SUE)**> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 617

Tabelle 4-248: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **Obstipation**> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 619

Tabelle 4-249: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **Obstipation (SUE)**> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 621

Tabelle 4-250: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **Obstipation**> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 623

Tabelle 4-251: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **Obstipation (SUE)**> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 625

Tabelle 4-252: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **Obstipation**> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 627

Tabelle 4-253: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **Obstipation (SUE)**> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 629

Tabelle 4-254:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen (SUE)> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 631

Tabelle 4-255: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen (SUE)> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 633

Tabelle 4-256: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen (SUE)> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 635

Tabelle 4-257: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Blutungen> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 637

Tabelle 4-258:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Blutungen> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 639

Tabelle 4-259:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Blutungen> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 641

Tabelle 4-260:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hyperkaliämie> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 643

Tabelle 4-261: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hyperkaliämie> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 645

Tabelle 4-262: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hyperkaliämie> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 647

Tabelle 4-263:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Anämie> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 649

Tabelle 4-264:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Anämie (SUE)> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 651

Tabelle 4-265:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Anämie> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 653

Tabelle 4-266:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Anämie (SUE)> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 655

Tabelle 4-267:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Anämie> aus RCT PA-CL-05A/0B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 657

Tabelle 4-268:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Anämie (SUE)> aus RCT PA-CL-05A/B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF** 659

Tabelle 4-269: Ergebnisse für <Endpunkt Gesamtmortalität> mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS** 665

Tabelle 4-270: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis, kardialen und vaskulären Störungen> mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS** 667

Tabelle 4-271:Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Störungen des Nervensystems> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS** 670

Tabelle 4-272: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Fraktur> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS** 672

Tabelle 4-273: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie> mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS** 673

Tabelle 4-274: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie> mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 676

Tabelle 4-275: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit hyperkalzämischer Krise> mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS** 679

Tabelle 4-276: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit hyperkalzämischer Krise> mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 681

Tabelle 4-277: Ergebnisse für <Endpunkt Compliance> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS** 683

Tabelle 4-278: Ergebnisse für <Endpunkt Veränderungen im Serumphosphatspiegel> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS** 685

Tabelle 4-279: Ergebnisse für <Endpunkt Veränderungen im Serumkalziumspiegel> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS** 687

Tabelle 4-280: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hospitalisierung> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 689

Tabelle 4-281: Ergebnisse für <Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel **Teilpopulation (A2) FAS** 691

Tabelle 4-282: Ergebnisse für < Endpunkt Tablettenlast („pill burden“)> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS** 694

Tabelle 4-283: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit unerwünschtem Ereignis (UE)> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 696

Tabelle 4-284: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit schwerwiegendem unerwünschten Ereignis (SUE)> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 698

Tabelle 4-285: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Therapieabbruch wegen unerwünschtem Ereignis (UE)> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 700

Tabelle 4-286: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 702

Tabelle 4-287: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit metabolischer Azidose> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 705

Tabelle 4-288: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hyperphosphatämie> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 707

Tabelle 4-289: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hypophosphatämie> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 710

Tabelle 4-290: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hypokalzämie> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 712

Tabelle 4-291: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hyperparathyreoidismus> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 715

Tabelle 4-292: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Diarrhö> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 717

Tabelle 4-293: Übersicht über schwerwiegende UEs, die zum Studienabbruch führten (SS = 1.055) [Vifor Pharma 2013] 720

Tabelle 4-294: Übersicht über den Zeitpunkt des Beginns von zum Studienabbruch führenden UEs bei ≥ 0,5 % der Studienteilnehmer (SAF = 1,055) [Vifor Pharma 2013] 721

Tabelle 4-295: Übersicht über den Zeitpunkt des Beginns von gastrointestinalen UEs bei ≥ 2,0 % der Studienteilnehmer (SAF = 1,055) [Vifor Pharma 2013] 723

Tabelle 4-296: Übersicht über das Ergebnis des ersten UEs „Diarrhö“ für alle Patienten, die innerhalb der ersten 7 Tage nach Behandlungsbeginn „Diarrhö“ berichteten (N = 50) [Vifor Pharma 2013] 724

Tabelle 4-297: Übersicht über das Ergebnis des ersten UEs „Diarrhö“ für alle Patienten, die zu irgendeinem Zeitpunkt während der Studie PA-CL-05A und PA-CL-05B „Diarrhö“ berichteten (N = 207) [Vifor Pharma 2013] 725

Tabelle 4-298: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 726

Tabelle 4-299: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Blutungen> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 730

Tabelle 4-300: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hyperkaliämie> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 732

Tabelle 4-301: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Anämie> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 734

Tabelle 4-302: Übersicht über Planung und Durchführung von Subgruppenanalysen in Studie PA-CL-03A, PA-CL-05A und PA-CL-05A/05B (Gesamtpopulation und Teilpopulation A2) 736

Tabelle 4-303: Subgruppeninteraktionsterme für die Teilpopulation A2, Studie RCT PA-CL-03A 745

Tabelle 4-304: Subgruppeninteraktionsterme für die Teilpopulation A2, Studie RCT PA-CL-05A 748

Tabelle 4-305: Subgruppeninteraktionsterme für die Teilpopulation A2, Studie RCT PA-CL-05A/05B 754

Tabelle 4-306: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Gesamtmortalität> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS** 760

Tabelle 4-307: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Gesamtmortalität> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS** 762

Tabelle 4-308: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Gesamtmortalität> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS** 764

Tabelle 4-309:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS** 766

Tabelle 4-310:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit kardialen Störungen> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS** ... 768

Tabelle 4-311:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit vaskulären Störungen> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS** ... 770

Tabelle 4-312: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS** 772

Tabelle 4-313: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit kardialen Störungen> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS** ... 774

Tabelle 4-314: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit vaskulären Störungen> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS** 776

Tabelle 4-315: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS** 778

Tabelle 4-316: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit kardialen Störungen> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS** 780

Tabelle 4-317: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit vaskulären Störungen> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS** 782

Tabelle 4-318: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Störungen des Nervensystems> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS** 784

Tabelle 4-319: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Störungen des Nervensystems> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS** 786

Tabelle 4-320: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Störungen des Nervensystems> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS** 788

Tabelle 4-321: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Fraktur> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS** 790

Tabelle 4-322: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Fraktur> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS** 792

Tabelle 4-323: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Fraktur> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS** 794

Tabelle 4-324: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS** 796

Tabelle 4-325:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS** 798

Tabelle 4-326:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS** 800

Tabelle 4-327: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie*> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS** 802

Tabelle 4-328: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie*> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS** 804

Tabelle 4-329: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie*> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS** 806

Tabelle 4-330: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit anhaltender Hyperkalzämie**> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS** 808

Tabelle 4-331: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit anhaltender Hyperkalzämie**> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS** 810

Tabelle 4-332: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 812

Tabelle 4-333:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 814

Tabelle 4-334:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 816

Tabelle 4-335: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie**> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 818

Tabelle 4-336: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie**> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 820

Tabelle 4-337: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie**> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 822

Tabelle 4-338: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit anhaltender Hyperkalzämie***> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 824

Tabelle 4-339: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit anhaltender Hyperkalzämie***> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 826

Tabelle 4-340: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit hyperkalzämischer Krise> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS** 828

Tabelle 4-341: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit hyperkalzämischer Krise> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 830

Tabelle 4-342:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit hyperkalzämischer Krise> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS** 832

Tabelle 4-343:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit hyperkalzämischer Krise> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 834

Tabelle 4-344:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit hyperkalzämischer Krise> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS** 836

Tabelle 4-345:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit hyperkalzämischer Krise> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 838

Tabelle 4-346:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Compliance (70-120 %)> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS** 840

Tabelle 4-347:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Compliance (70-120 %)> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS** 843

Tabelle 4-348: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Compliance (80-120 %)> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS** 845

Tabelle 4-349: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Compliance (80-120 %)> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS** 847

Tabelle 4-350: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Compliance (80-120 %)> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS** 850

Tabelle 4-351: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Veränderungen im Serumphosphatspiegel> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS** 852

Tabelle 4-352: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Veränderungen im Serumphosphatspiegel> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS** 855

Tabelle 4-353: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Veränderungen im Serumphosphatspiegel> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS** 859

Tabelle 4-354: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Veränderungen im Serumkalziumspiegel> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS**..... 863

Tabelle 4-355: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Veränderungen im Serumkalziumspiegel> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS**..... 866

Tabelle 4-356: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Veränderungen im Serumkalziumspiegel> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS**..... 870

Tabelle 4-357: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS**..... 874

Tabelle 4-358: Subgruppenergebnisse für < Endpunkt Tablettenlast („pill burden“)> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS** 896

Tabelle 4-359: Subgruppenergebnisse für < Endpunkt Tablettenlast („pill burden“)> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS** 898

Tabelle 4-360: Subgruppenergebnisse für < Endpunkt Tablettenlast („pill burden“)> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS**.. 900

Tabelle 4-361: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit unerwünschtem Ereignis (UE)> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**..... 902

Tabelle 4-362:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit unerwünschtem Ereignis (UE)> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**..... 904

Tabelle 4-363:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit unerwünschtem Ereignis (UE)> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**..... 906

Tabelle 4-364: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit schwerwiegendem unerwünschten Ereignis (SUE)> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 908

Tabelle 4-365: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit schwerwiegendem unerwünschten Ereignis (SUE)> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 910

Tabelle 4-366: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit schwerwiegendem unerwünschten Ereignis (SUE)> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 912

Tabelle 4-367: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Therapieabbruch wegen unerwünschtem Ereignis (UE)> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 914

Tabelle 4-368: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Therapieabbruch wegen unerwünschtem Ereignis (UE)> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 916

Tabelle 4-369: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Therapieabbruch wegen unerwünschtem Ereignis (UE)> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 918

Tabelle 4-370: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: **milde UE**> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 920

Tabelle 4-371: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: **milde UE**> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 922

Tabelle 4-372: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: **milde UE**> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 925

Tabelle 4-373: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: **moderate UE**> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 927

Tabelle 4-374: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: **moderate UE**> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 929

Tabelle 4-375: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: **moderate UE**> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 932

Tabelle 4-376: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: **schwere UE**> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 934

Tabelle 4-377: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: **schwere UE**> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 936

Tabelle 4-378: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: **schwere UE**> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 938

Tabelle 4-379: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit metabolischer Azidose> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 940

Tabelle 4-380: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit metabolischer Azidose> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 942

Tabelle 4-381: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit metabolischer Azidose> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 944

Tabelle 4-382: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hyperphosphatämie> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** ... 946

Tabelle 4-383: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hyperphosphatämie> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** .. 948

Tabelle 4-384: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hyperphosphatämie> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** ... 951

Tabelle 4-385: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hyperphosphatämie**> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** ... 953

Tabelle 4-386: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hyperphosphatämie**> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** ... 955

Tabelle 4-387: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hyperphosphatämie**> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** ... 958

Tabelle 4-388: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit anhaltender Hyperphosphatämie***> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** ... 960

Tabelle 4-389: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit anhaltender Hyperphosphatämie***> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** ... 963

Tabelle 4-390: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hypophosphatämie> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** ... 965

Tabelle 4-391: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hypophosphatämie> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** ... 967

Tabelle 4-392: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hypophosphatämie> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** ... 969

Tabelle 4-393: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hypophosphatämie**> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** ... 971

Tabelle 4-394: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hypophosphatämie**> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** ... 973

Tabelle 4-395: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hypophosphatämie**> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** ... 975

Tabelle 4-396: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit anhaltender Hypophosphatämie***> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** ... 977

Tabelle 4-397: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit anhaltender Hypophosphatämie***> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 979

Tabelle 4-398: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hypokalzämie> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 981

Tabelle 4-399: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hypokalzämie> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 983

Tabelle 4-400: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hypokalzämie> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** .. 985

Tabelle 4-401: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hypokalzämie**> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 987

Tabelle 4-402: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hypokalzämie**> aus RCT PA-CL-05Amit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 989

Tabelle 4-403: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hypokalzämie**> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** .. 992

Tabelle 4-404: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hyperparathyreoidismus> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 994

Tabelle 4-405: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hyperparathyreoidismus> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 996

Tabelle 4-406: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hyperparathyreoidismus> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 998

Tabelle 4-407: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hyperparathyreoidismus**> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 1000

Tabelle 4-408: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hyperparathyreoidismus**> aus RCT PA-CL-05Amit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 1002

Tabelle 4-409: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hyperparathyreoidismus**> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 1005

Tabelle 4-410: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Diarrhö: **milde Diarrhö**> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 1007

Tabelle 4-411: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Diarrhö: **milde Diarrhö**> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 1009

Tabelle 4-412: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Diarrhö: **milde Diarrhö**> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 1012

Tabelle 4-413: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Diarrhö: **Moderate Diarrhö**> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 1014

Tabelle 4-414: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Diarrhö: **Moderate Diarrhö**> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 1016

Tabelle 4-415: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Diarrhö: **Moderate Diarrhö**> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 1018

Tabelle 4-416: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Diarrhö: **schwere Diarrhö**> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 1020

Tabelle 4-417: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Diarrhö: **schwere Diarrhö**> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 1022

Tabelle 4-418: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Diarrhö: **schwere Diarrhö**> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 1024

Tabelle 4-419: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **Übelkeit**> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 1026

Tabelle 4-420: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **Übelkeit (SUE)**> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 1028

Tabelle 4-421: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **Übelkeit**> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 1029

Tabelle 4-422: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **Übelkeit (SUE)**> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 1032

Tabelle 4-423: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **Übelkeit**> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 1034

Tabelle 4-424: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **Übelkeit (SUE)**> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 1036

Tabelle 4-425: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **Erbrechen**> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 1038

Tabelle 4-426: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **Erbrechen (SUE)**> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 1040

Tabelle 4-427: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **Erbrechen**> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 1042

Tabelle 4-428: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **Erbrechen (SUE)**> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 1044

Tabelle 4-429: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **Erbrechen**> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 1046

Tabelle 4-430: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **Erbrechen (SUE)**> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 1048

Tabelle 4-431: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **verringerter Appetit**> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 1050

Tabelle 4-432: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **verringerter Appetit (SUE)**> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 1052

Tabelle 4-433: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **verringerter Appetit**> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 1054

Tabelle 4-434: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **verringerter Appetit (SUE)**> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 1056

Tabelle 4-435: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **verringerter Appetit**> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 1058

Tabelle 4-436: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **verringerter Appetit (SUE)**> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 1060

Tabelle 4-437: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **Obstipation**> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 1062

Tabelle 4-438: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **Obstipation (SUE)**> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 1064

Tabelle 4-439: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **Obstipation**> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 1066

Tabelle 4-440: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **Obstipation (SUE)**> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 1069

Tabelle 4-441: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **Obstipation**> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 1071

Tabelle 4-442: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **Obstipation (SUE)**> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 1073

Tabelle 4-443: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen (SUE)> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 1075

Tabelle 4-444: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen (SUE)> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 1076

Tabelle 4-445: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen (SUE)> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 1079

Tabelle 4-446: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Blutungen> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 1081

Tabelle 4-447: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Blutungen> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 1083

Tabelle 4-448: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Blutungen> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 1085

Tabelle 4-449:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hyperkaliämie> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 1087

Tabelle 4-450: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hyperkaliämie> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 1089

Tabelle 4-451: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hyperkaliämie> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 1091

Tabelle 4-452: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Anämie> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 1093

Tabelle 4-453: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Anämie (SUE)> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 1095

Tabelle 4-454: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Anämie> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 1097

Tabelle 4-455: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Anämie (SUE)> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 1100

Tabelle 4-456: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Anämie> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 1102

Tabelle 4-457: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Anämie (SUE)> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF** 1104

Tabelle 4-458: Zusammenfassung der Ergebnisse der **Gesamtpopulation** aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1119
Tabelle 4-459: Zusammenfassung der Ergebnisse der **Gesamtpopulation** aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1124
Tabelle 4-460: Zusammenfassung der Ergebnisse der Gesamtpopulation aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1130
Tabelle 4-461: Zusammenfassung der Ergebnisse der **Teilpopulation (A2)** aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1151
Tabelle 4-462: Zusammenfassung der Ergebnisse der **Teilpopulation** (**A2)** aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1156
Tabelle 4-463: Zusammenfassung der Ergebnisse der **Teilpopulation (A2)** aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1162
Tabelle 4-464: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 1169
Tabelle 4-465:Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 1169
Tabelle 4-466: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 1170
Tabelle 4-467: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 1170
Tabelle 4-468: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 1171
Tabelle 4-469:Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 1173
Tabelle 4-470: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 1173
Tabelle 4-471: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 1174
Tabelle 4-472: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 1176
Tabelle 4-473: Zusammenfassung Verzerrungspotential auf Endpunktebene für die Studien PA-CL-03A und PA-CL-05A 1179
Tabelle 4-474: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus den RCTs PA-CL-03A, PA-CL-05A und PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel auf Ebene der **Teilpopulation (A2)** 1185
Tabelle 4-475: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 1197
Tabelle 4-476: Prävalenz verschiedener CKD Komplikationen [KDIGO 2013] 1201
Tabelle 4-477: Leitlinienempfehlungen zu überwachender Parameter 1202
Tabelle 4-478: Übersicht Leitlinienaussagen: Zusammenhang Phosphat- / Kalzium- / PTH-Spiegel und Mortalität 1204
Tabelle 4-479:Übersicht der Leitlinienempfehlungen zum Phosphatspiegel 1210
Tabelle 4-480: Zusammenhang Phosphatspiegel- Mortalität: Leitlinienaussagen 1213
Tabelle 4-481:Übersicht der Leitlinienempfehlungen zum Kalziumspiegel 1219

Tabelle 4-482: Zusammenhang Kalziumspiegel- Mortalität: Leitlinienaussagen 1221
Tabelle 4-483: Übersicht der Leitlinienempfehlungen zum PTH-Spiegel..... 1225
Tabelle 4-484: Zusammenhang PTH-Spiegel- Mortalität: Leitlinienaussagen..... 1227
Tabelle 4-485: Datenquellen der Leitliniensuche 1231
Tabelle 4-486: Ein- und Ausschlusskriterien 1233
Tabelle 4-487:Ergebnisse der Suchen vom 11.-14.03.2013..... 1235
Tabelle 4-488:Ergebnisse der Suchen vom 24.05.2013 und vom 30.05.2013..... 1244
Tabelle 4-489: Ein- und Ausschlusskriterien der systematischen Literaturrecherche 1245
Tabelle 4-490: Leitlinien – Übersicht und Definition von Empfehlungsstärken 1249
Tabelle 4-491 (Anhang): Studiendesign und -methodik für <Teil 1 der Studie <PA-CL-05A/05B (PA-CL-05A)>..... 1285
Tabelle 4-492 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <PA-CL-05A/05B> 1305
Tabelle 4-493 (Anhang): Erhebungszeitpunkte für die einzelnen Befunde während des Verlaufs der PA-CL-05A-Phase; Tabelle 6 aus CSR PA-CL-05A/05B 1331
Tabelle 4-494 (Anhang): Erhebungszeitpunkte für die einzelnen Befunde während des Verlaufs der PA-CL-05B-Studie; Tabelle 7 aus CSR PA-CL-05A/05B 1337
Tabelle 4-495 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <PA-CL-03A>..... 1340
Tabelle 4-496 (Anhang): Erhebungszeitpunkte für die einzelnen Befunde während des Verlaufs der PA-CL-03A-Studie; Tabelle 7 aus CSR PA-CL-03A 1359
Tabelle 4-497 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <PA-CL-03A Gesamtpopulation> 1364
Tabelle 4-498 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <PA-CL-03A Teilpopulation A2> 1412
Tabelle 4-499 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für <Teil 1 der Studie PA-CL-05A/05B (PA-CL-05A) Gesamtpopulation>..... 1460
Tabelle 4-500 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für <Teil 1 der Studie PA-CL-05A/05B (PA-CL-05A) Teilpopulation A2> 1513
Tabelle 4-501 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <PA-CL-05A/05B Gesamtpopulation>..... 1566
Tabelle 4-502 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <PA-CL-05A/05B Teilpopulation A2> 1635

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 116

Abbildung 2: Studiendesign der Studie 05A/05B (Datenquelle: Integrated CSR for PA-CL-05A and PA-CL-05B; 1 August 2013) 165

Abbildung 3: Ergebnisse des Interaktionstests für das Merkmal „Vergangener Zeitraum seit der ersten Dialyse“ im Bezug auf den Serumphosphatspiegel (Woche 12) 662

Abbildung 4: Ergebnisse des Interaktionstests für das Merkmal „Grund für ESRD“ im Bezug auf den Serumphosphatspiegel (Woche 12)..... 663

Abbildung 5: Ergebnisse des Interaktionstests für das Merkmal „Anzahl der vorherigen Phosphatbinder“ im Bezug auf den Serumphosphatspiegel (Woche 12)..... 664

Abbildung 6: Definition der chronischen Niereninsuffizienz [KDIGO 2013] 1200

Abbildung 7: Krankheitsstadien der CKD [KDIGO 2013]..... 1200

Abbildung 8: Flussdiagramm zur systematischen Literaturrecherche [Palmer 2011] 1208

Abbildung 9: Patientenfluss in der PA-CL-03A-Studie..... 1357

Abbildung 10: Zusammenfassung der Hauptgründe für Studienabbruch (Studie PA-CL-03A)..... 1358

Abbildung 11: Anzahl der randomisierten Patienten inklusive Angabe der Anzahl der behandelten Patienten und Studienabbrechern der Studie PA-CL-03A..... 1358

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AE	Adverse Event
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
ALT	Alanine aminotransferase
AM	Arzneimittel
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
ANCOVA	Analysis of Covariance
ARNOS	Association Regionale des Nephrologues Osteodystrophie
ARR	Absolute Risikoreduktion
Assoc.	Association
AST	Aspartate aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-therapeutisch-chemischer-Code
AVR	Arzneiverordnungsreport
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BP	Blutdruck
Ca-frei	Kalziumfrei
CAPD	Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis
CARI	Caring for Australasians with Renal Impairment
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CI	Confidence Interval
CKD	Chronic Kidney Disease
CKD-MBD	Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorders
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRF	Case Report Form
CSR	Clinical Study Report
CTD	Common Technical Document
Beta-CTX	Beta-carboxyterminal crosslinking telopeptide
CVD	Cardiovascular Disease
d.h.	das heißt
D1	Dialyse Nr. 1 in einer bestimmten Woche
DDD	Defined Daily Dose

Abkürzung	Bedeutung
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
dL	Deziliter
DSMB	Data and Safety Monitoring Board
EBPG	European Best Practice Guidelines
ECG	Electrocardiography
eCRF	Electronic Case Report Form
EMA	European Medicines Agency
EKG	Elektrokardiogramm
EPAR	European Public Assessment Report
ERBP	European Renal Best Practice
ESRD	Endstage Renal Disease
EU	Europäische Union
FAS	Full Analysis Set
FAS5B	Full Analysis Set der Studie PA-CL-05B
FMC	Fresenius Medical Care
FGF-23	Fibroblast Growth Factor-23
FUP	Nachbeobachtungsvisiten (Follow-up Visits)
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Globuläre Filtrationsrate
ggü.	gegenüber
G-I-N	Guidelines International Network
GI	gastrointestinal
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HBsAg	Hepatitis B-Oberflächenantigen
HCL	Hydrochlorid
HCV RNA	Hepatitis C-Virus Ribonukleinsäure
HD	Hämodialyse
HDL	High Density Lipoprotein
HR	Hazard Ratio
HR	Heart Rate

Abkürzung	Bedeutung
ICH	International Conference on Harmonisation
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
ID	Identifikation
iPTH	Intact Parathyroid Hormone
IEC	Independent Ethics Committee
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRB	Institutional Review Board
ISN	International Society of Nephrology
ITT	Intention-To-Treat
IVRS	Interactive Voice Response System
kardiovask.	kardiovaskulär
k.A.	Keine Angabe
KD	Kidney Disease
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
Kt/V	K = Dialysator-Clearance von Harnstoff; t = Dialysezeit; V = Gesamtwassergehalt im Körper des Patienten
L	Liter
LD	Low Dose
LDL	Low Density Lipoprotein
LOCF	Last Observation Carried Forward
MAR	Missing at Random
MBD	Mineral and Bone Disorder
MD	Maintenance Dose
MEdDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MeSH	Medical Subject Heading
MMRM	Mixed-Effect Model Repeated Measure
MTC	Mixed Treatment Comparison
mEq	Milliequivalents
mg	Milligramm

Abkürzung	Bedeutung
min	Minute
mind.	mindestens
Mio	Millionen
mL	Milliliter
mmol	Millimol
MQIC	Michigan Quality Improvement Consortium Guideline
MTC	Mixed Treatment Comparison
NCC-CC	National Collaborating Centre for Chronic Conditions
ng	Nanogramm
NGC	National Guidelines Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
OR	Odds Ratio
PA21	Sucroferric Oxyhydroxide (Velphoro)
PB	Phosphatbinder
PEPPS	Primary Efficacy Per-Protocol Set
PD	Peritonealdialyse
PES	Primary Efficacy Set
pg	Pikogramm
pmol	Pikomol
PPS	Per-Protocol Set
%	Prozent
PT(s)	Preferred Term(s)
PTH	Parathyroid Hormone
QoL	Quality of Life
QTc	Frequenzkorrigierte QT-Zeit
RCT	Randomized Controlled Trial
ROW	Rest of World
RRi	Relative Risk mit umgedrehter Effektrichtung
RR	Relatives Risiko (Relative Risk)
s.	siehe
S.	Seite
SAE	Serious adverse event

Abkürzung	Bedeutung
SAP	Statistical Analysis Plan
SAF	Safety Set
SD	Standard Deviation
SEM	Standard Error of Mean
SevCa	Sevelamerkarbonat
SF-36	Short Form-36
SGB	Sozialgesetzbuch
SHPT	Secondary Hyperparathyroidism
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMD	Standardized Mean Difference
SMQ	Standardised MedDRA Querie
SOC	System Organ Class
SS	Safety Set
subj.	subjektiv
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
symptom.	symptomatisch
SV	Screening Visite
TEAE	Treatment Emergent Adverse Event
TSAT	Transferrin Saturation
u.	und
UE	Unerwünschtes Ereignis
UK	United Kingdom
ULN	Upper Limit of Normal
USA	United States of America
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	versus
WHO	World Health Organization
WMD	Weighted Mean Difference
z. B.	Zum Beispiel
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

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

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

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

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Ist für Sucroferric Oxyhydroxide (Velphoro; interne Bezeichnung: PA21) zur Kontrolle des Serumphosphatspiegels bei der Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialyse oder Peritonealdialyse im Rahmen eines umfassenden therapeutischen Ansatzes, der Kalziumergänzungsmittel, 1,25-dihydroxy Vitamin D3 oder eines seiner Analoga oder Kalzimimetika umfassen kann, um die Entwicklung renaler Knochenerkrankungen zu kontrollieren, basierend auf Daten aus randomisierten kontrollierten klinischen Studien im Vergleich zu Sevelamer HCl oder Sevelamerkarbonat für folgende Endpunkte ein Zusatznutzen nachweisbar?

<u>Wirksamkeit</u>

- Mortalität
  - Gesamtmortalität
- Morbidität
  - Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis
    - Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis (event)
    - Patienten mit kardialen Störungen (disorder)
    - Patienten mit vaskulären Störungen (disorder)
  - Patienten mit Störungen des Nervensystems
  - Patienten mit symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Fraktur
  - Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie (PT, FAS, SAF)
  - Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie (Laborwerte, FAS, SAF)
  - Patienten mit anhaltender Hyperkalzämie (FAS, SAF)
  - Patienten mit hyperkalzämischer Krise (FAS, SAF)
- Compliance (70-120 %, 80-120 %)
- Veränderungen im Serumphosphatspiegel
- Veränderungen im Serumkalziumspiegel
- Patienten mit Hospitalisierung
- Lebensqualität
  - Gesundheitsbezogene Lebensqualität: SF-36
    - Summe der physischen Komponenten (PCS)
    - Summe der mentalen Komponenten (MSC)

- Tablettenlast ("pill burden")

Sicherheit

- Patienten mit unerwünschtem Ereignis (UE)
- Patienten mit schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis (SUE)
- Patienten mit Therapieabbruch wegen UE
- Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad
  - Milde UE
  - Moderate UE
  - Schwere UE
- Patienten mit metabolischer Azidose
- Patienten mit Hyperphosphatämie (PT)
- Patienten mit Hyperphosphatämie (Laborwerte)
- Patienten mit anhaltender Hyperphosphatämie
- Patienten mit Hypophosphatämie (PT)
- Patienten mit Hypophosphatämie (Laborwerte)
- Patienten mit anhaltender Hypophosphatämie
- Patienten mit Hypokalzämie (PT)
- Patienten mit Hypokalzämie (Laborwerte)
- Patienten mit Hyperparathyreoidismus (PT)
- Patienten mit Hyperparathyreoidismus (Laborwerte)
- Patienten mit Diarrhö getrennt nach Schweregrad
  - Milde Diarrhö
  - Moderate Diarrhö
  - Schwere Diarrhö
- Patienten mit gastrointestinalen Störungen
  - Übelkeit
  - Übelkeit (SUE)
  - Erbrechen
  - Erbrechen (SUE)
  - Verringerter Appetit

  - Verringerter Appetit (SUE)
  - Obstipation
  - Obstipation (SUE)
  - Patienten mit gastrointestinalen Störungen (SUE)
- Patienten mit gastrointestinalen Blutungen
- Patienten mit Hyperkaliämie
- Patienten mit Anämie
  - Patienten mit Anämie
  - Patienten mit Anämie (SUE)

Entsprechend der durch den G-BA bestimmten ZVT –

- kalziumhaltige Phosphatbinder (einzeln oder in Kombination) oder Sevelamer oder Lanthankarbonat sowie

- bei Patienten, bei denen kalziumhaltige Phosphatbinder laut Fachinformation kontraindiziert sind (z. B. Hyperkalzämie), wobei unter kalziumhaltige Phosphatbinder auch solche fallen, die neben kalziumhaltigen zusätzlich magnesiumhaltige phosphatbindende Wirkstoffe enthalten: Sevelamer oder Lanthankarbonat –

werden im vorliegenden Dossier Ergebnisse sowohl für die Gesamt- / Zielpopulation population entsprechend der Zulassung von Sucroferric Oxyhydroxide (Velphoro) präsentiert wie auch für die Teilpopulation von Patienten mit Kontraindikationen gegen kalziumhaltige Phosphatbinder (bezeichnet als Teilpopulation A2).

Datenquellen

Zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Sucroferric Oxyhydroxide (Velphoro) wurden ausschliesslich randomisierte kontrollierte Studien herangezogen.

Bibliografische Literaturrecherche

Die bibliographische Literaturrecherche nach RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde in folgenden Datenbanken durchgeführt:

- Medline
- Embase
- Embase Alert
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)

Für jede Datenbank wurde auf Basis der datenbankspezifischen Suchsyntax ein separater, auf die jeweilige Datenbank und Suchoberfläche zugeschnittener Suchalgorithmus entwickelt. Die verwendete Suchsyntax und Suchalgorithmen, sowie die sich daraus ergebenden Trefferzahlen sind in Anhang detailliert aufgelistet. Die bibliographische Literaturrecherche nach RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 25.07.2014 für alle Datenbanken durchgeführt. Es wurden keine Sprach- oder Jahreseinschränkungen vorgenommen.

Suche in Studienregistern

In einer systematischen Suche wurden die Studienregister clinicaltrials.gov, International Clinical Trials Registry Platform, EU Clinical Trials Register sowie Klinische Prüfungen PharmNet.Bund durchsucht. Die Suchstrategie richtete sich nach der Syntax und den Optionen der jeweiligen Suchoberfläche. Die Suche in den Studienregistern erfolgte am 05.08.2014 für das ICTRP und am 25.07.2014 für alle weiteren Register. Es wurde keine zeitliche Einschränkung der Suche vorgenommen.

Selektion relevanter Studien

Die Auswahl der Treffer erfolgte analog dem Standardvorgehen bei systematischen Recherchen: Nach Entfernung der Duplikate wurden die angezeigten Treffer anhand der elektronisch verfügbaren Informationen auf offensichtliche Verletzungen der vorab definierten Einschlusskriterien untersucht. Treffer, die bereits an dieser Stelle eine eindeutige Verletzung eines oder mehrerer der Einschlusskriterien erkennen ließen, wurden im ersten Selektionsschritt ohne weitere Dokumentation der Gründe für ihre Exklusion ausgeschlossen (Vorselektion). Danach wurden die Volltexte der verbleibenden Treffer erneut anhand der Einschlusskriterien hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Soweit sich in diesem zweiten Selektionsschritt die Notwendigkeit einer Exklusion ergab, wurde die entsprechende Quelle mit Ausschlussgrund dokumentiert.

Nach Durchführung der beschriebenen Suche lagen zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Sucroferric Oxyhydroxide (Velphoro) zwei randomisierte kontrollierte Studien vor: Studie PA-CL-03A, eine Dosisfindungsstudie der Phase II mit sechswöchiger Behandlungszeit, sowie eine über ein Jahr laufende Phase III Studie, die aus zwei Teilen bestand, PA-CL-05A (Teil 1), sowie PA-CL-05B (Teil 2).

Studie PA-CL-03A:

Diese 9-wöchige randomisierte, offene, aktiv-kontrollierte, multizentrische Dosisfindungs-Studie im Parallelgruppendesign verglich 5 unterschiedliche PA21-Dosierungen (1,25 g / Tag, 5,0 g / Tag, 7,5 g / Tag, 10,0 g / Tag oder 12,5 g / Tag) mit einer einzelnen Dosierung von Sevelamerhydrochlorid (HCl, 4,8 g / Tag; Dosisanpassungen waren nicht erlaubt) bei Hämodialyse-Patienten mit CKD. Nach einer 2-wöchigen Auswaschperiode wurden die Patienten randomisiert und bis zur 7. Woche behandelt und im Anschluss 2 Wochen nachbeobachtet.

Ziel dieser Studie war die Untersuchung der unterschiedlichen Sucroferric Oxyhydroxide-Dosierungen bzgl. die Senkung des Serumphosphatspiegel sowie die Bewertung der Wirksamkeits- / Sicherheitsprofile. Insgesamt wurden 154 Patienten im Verhältnis 1:1:1:1:1:1 auf die Studienarme randomisiert und behandelt, die Verteilung auf die einzelnen Dosierungsgruppen mit Velphoro bzw. Sevelamer war homogen.

Studie PA-CL-05A/05B:

Bei dieser Studie handelt es sich um eine randomisierte, aktiv-kontrollierte, multizentrische Studie der Phase 3 mit offenem Studiendesign zur Untersuchung der Langzeitsicherheit, Verträglichkeit und Effektivität von Sucroferric Oxyhydroxide (Velphoro) im Vergleich zu Sevelamerkarbonat bei Dialysepatienten mit Hyperphosphatämie über 52 Wochen durchgeführt. Die Studie bestand aus zwei sequentiellen Teilen (PA-CL-05A und PA-CL-05B).

Zunächst wurden die Patienten in Teil 1 der Studie (PA-CL-05A) im Verhältnis 2:1 zu Sucroferric Oxyhydroxide (N = 710) und Sevelamer (N = 349) randomisiert. Nach Abschluss der 12-wöchigen Titrationsperiode und der folgenden 12-wöchigen Erhaltungstherapie wurden 99 Patienten, welche diese 24 Wochen mit einem kontrollierten Phosphatspiegel beendeten, in eine sozusagen „eingebettete“ Studie mit spezifischer Fragestellung im Verhältnis 1:1 re-randomisiert (Phase 2 der Studie PA-CL-05A): Über 3 Wochen wurde Sucroferric Oxyhydroxide in der Erhaltungsdosis (N = 50) mit einer Niedrigdosis (N = 49) verglichen. Weder Fragestellung noch Vergleichstherapie sind für die Nutzenbewertung von Sucroferric Oxyhydroxide (Velphoro) relevant, weshalb die Resultate im vorliegenden Dossier unberücksichtigt bleiben.

Im Anschluss an PA-CL-05A wurden die verfügbaren Patienten in PA-CL-05B (Teil 2 der Studie) aufgenommen: Einschlusskriterien waren der Abschluss von PA-CL-05A (Ausnahme: die in der „eingebetteten“ Studie auf die Niedrigdosis von Sucroferric Oxyhydroxide(Velphoro) randomisierten Patienten (N = 49) waren von der Teilnahme an PA-CL-05B ausgeschlossen) sowie die Einwilligung des Patienten. Vor dem Einschluss von

Patienten in Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde die Stichprobengröße erhöht (Protokolländerung 2 vom 04.07.2011), um eine, den regulatorischen Anforderungen bzgl. langfristiger Sicherheitsdaten genügende, Anzahl Patienten sicherzustellen. Von den verfügbaren Patienten (Velphoro: N = 509; Sevelamer: N = 293) nahmen 391 Patienten im Sucroferric Oxyhydroxide - und 268 Patienten im Sevelamerarm teil. Diese wurden für weitere 28 Wochen entsprechend ihrer ursprünglichen Randomisation mit Sucroferric Oxyhydroxide oder Sevelamer behandelt.

Im vorliegenden Dossier werden sowohl die Resultate des ersten Studienteils (PA-CL-05A) wie auch die Ergebnisse der integrierten Analyse beider Studienteile (PA-CL-05A/05B) nach dem Intention-To-Treat Prinzip, d. h. auf Basis der in Teil 1 der Studie (PA-CL-05A) randomisierten Patienten dargestellt.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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

E1	Patientenpopulation (Indikation)	Entsprechend der Zulassung: „Velphoro wird bei Erwachsenen mit chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialyse oder Peritonealdialyse zur Kontrolle des Serumphosphatspiegels angewendet. Velphoro sollte im Rahmen eines umfassenden therapeutischen Ansatzes angewendet werden, der ein Kalziumergänzungsmittel, 1,25-dihydoxy Vitamin D3 oder eines seiner Analoga oder Kalzimimetika umfassen könnte, um die Entwicklung renaler Knochenerkrankungen zu kontrollieren.“
E2	Intervention	Sucroferric Oxyhydroxide (Velphoro; intern: PA21) laut Zulassung.
E3	Vergleichstherapie	Kalziumhaltige Phosphatbinder oder kalziumfreie Phosphatbinder wie Sevelamer (Sevelamerhydrochlorid, Sevelamerkarbonat) oder Lanthankarbonat. Unter kalziumhaltige Phosphatbinder fallen dabei auch Phosphatbinder, die neben kalziumhaltigen zusätzlich magnesiumhaltige phosphatbindende Wirkstoffe enthalten.

E4	Endpunkte	<u>Endpunkte zur Bewertung der Wirksamkeit</u>
		
		<u>Wirksamkeit</u>
		• Mortalität
		  ○ Gesamtmortalität
		• Morbidität
		  ○ Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis
		  • Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis (event)
		  • Patienten mit kardialen Störungen (disorder)
		  • Patienten mit vaskulären Störungen (disorder)
		  ○ Patienten mit Störungen des Nervensystems
		  ○ Patienten mit symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Fraktur
		  ○ Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie (PT, FAS, SAF)
		  ○ Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie (Laborwerte, FAS, SAF)
		  ○ Patienten mit anhaltender Hyperkalzämie (FAS, SAF)
		  ○ Patienten mit hyperkalzämischer Krise (FAS, SAF)
		• Compliance (70-120 %, 80-120 %)
		• Veränderungen im Serumphosphatspiegel
		• Veränderungen im Serumkalziumspiegel
		• Patienten mit Hospitalisierung
		• Lebensqualität
		  ○ Gesundheitsbezogene Lebensqualität: SF-36

		• Summe der physischen Komponenten (PCS) • Summe der mentalen Komponenten (MSC) o Tablettenlast ("pill burden") <u>Sicherheit</u> • Patienten mit unerwünschtem Ereignis (UE) • Patienten mit schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis (SUE) • Patienten mit Therapieabbruch wegen UE • Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad o Milde UE o Moderate UE o Schwere UE • Patienten mit metabolischer Azidose • Patienten mit Hyperphosphatämie (PT) • Patienten mit Hyperphosphatämie (Laborwerte) • Patienten mit anhaltender Hyperphosphatämie • Patienten mit Hypophosphatämie (PT) • Patienten mit Hypophosphatämie (Laborwerte) • Patienten mit anhaltender Hypophosphatämie • Patienten mit Hypokalzämie (PT) • Patienten mit Hypokalzämie (Laborwerte) • Patienten mit Hyperparathyreoidismus (PT) • Patienten mit Hyperparathyreoidismus (Laborwerte) • Patienten mit Diarrhö getrennt nach Schweregrad o Milde Diarrhö o Moderate Diarrhö o Schwere Diarrhö • Patienten mit gastrointestinalen Störungen o Übelkeit o Übelkeit (SUE) o Erbrechen o Erbrechen (SUE) o Verringerter Appetit o Verringerter Appetit (SUE) o Obstipation

		○ Obstipation (SUE) ○ Patienten mit gastrointestinalen Störungen (SUE) • Patienten mit gastrointestinalen Blutungen • Patienten mit Hyperkaliämie • Patienten mit Anämie ○ Patienten mit Anämie ○ Patienten mit Anämie (SUE)
E5	Studientyp (Design)	Randomisierte, kontrollierte klinische Studien
E6	Studiendauer	Keine Einschränkungen
E7	Sprache	Keine Einschränkung
E8	Vollpublikation verfügbar	Ja (Studienbericht, Vollpublikation oder ausreichende Informationen aus Studienregister)

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

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wurde auf Basis der Vorgaben des IQWiG und der Verfahrensordnung des G-BA für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie und separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt bewertet. Dazu wurden folgende, endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert und bewertet:

A Endpunktübergreifende Punkte:

- Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz (bei randomisierten Studien)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (Allocation Concealment; bei randomisierten Studien)
- Zeitliche Parallelität der Interventionsgruppen (bei nicht randomisierten Studien)
- Vergleichbarkeit der Interventionsgruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren (bei nicht randomisierten Studien)
- Verblindung der Patienten und behandelnden Personen bzw. weiterbehandelten Personen
- Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

B Endpunktspezifische Punkte:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Adäquate Umsetzung des Intention-to-Treat-Prinzips
- Ergebnisunabhängige Berichterstattung einzelner Endpunkte

In einem ersten Schritt wurde das Verzerrungspotenzial gesamthaft pro Studie an Hand der unter A aufgeführten Aspekte als „hoch“ oder „niedrig“ bewertet. Anschließend wurde das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für jeden Endpunkt separat ebenfalls in den Kategorien „niedrig“ oder „hoch“ bestimmt. Wurde das Verzerrungspotential bereits auf Studienebene mit „hoch“ beurteilt, wurden die Endpunkte jeweils dennoch neu bewertet.

Ein hohes Verzerrungspotenzial wurde zugewiesen, wenn eine relevante Verzerrung nicht ausgeschlossen werden konnte. Bei einer relevanten Verzerrung auf Studienebene ist die Gesamtaussage der Studie in Frage zu stellen, da eine Behebung der Mängel möglicherweise zu anderen Schlussfolgerungen führen würde.

Zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Sucroferric Oxyhydroxide (Velphoro) liegen zwei randomisierte kontrollierte Studien vor: Studie PA-CL-03A, eine Phase II Dosisfindungsstudie mit sechswöchiger Behandlungszeit, sowie eine über ein Jahr laufende Phase III Studie, die aus zwei Teilen bestand, PA-CL-05A (Teil 1), sowie PA-CL-05B (Teil 2).

Auf Basis der Angaben in den Studienberichten bzw. der zusätzlichen Analysen wurden alle Detailinformationen zu Studiendesign und Ergebnissen extrahiert und gem. den Vorgaben im Dossier dokumentiert. Entsprechend der durch den G-BA bestimmten ZVT -

- kalziumhaltige Phosphatbinder (einzeln oder in Kombination) oder Sevelamer oder Lanthankarbonat sowie
- bei Patienten, bei denen kalziumhaltige Phosphatbinder laut Fachinformation kontraindiziert sind (z. B. Hyperkalzämie): Sevelamer oder Lanthankarbonat –

erfolgen Analyse und Synthese der Ergebnisse für die Gesamtpopulation sowie für Patienten mit Kontraindikationen gegen kalziumhaltige Phosphatbinder (Teilpopulation A2).

Die in beiden Studien erhobenen und in den klinischen Studienberichten dargestellten Endpunkte zur Bewertung der Wirksamkeit orientierten sich aufgrund der Indikation von Sucroferric Oxyhydroxide (Kontrolle des Serumphosphatspiegels) hauptsächlich an Laborparametern, wie z. B. dem Phosphat-, Kalzium- und iPTH-Spiegel.

Diese Endpunkte entsprachen aber nicht den Parametern, welche seitens des G-BA als patientenrelevant erachtet werden. Die seitens des G-BA im Zusammenhang mit der Colestilan Bewertung als patientenrelevant erachtete Endpunkte machten für Velphoro größtenteils eine nachträgliche Auswertung der individuellen Patientendaten erforderlich. Die Operationalisierung dieser nachträglich ausgewerteten Endpunkte orientierte sich an den bei der Nutzenbewertung von Colestilan verwendeten Operationalisierungen. Die restlichen Endpunkte wurden analog der Operationalisierung im Studienbericht ausgewertet. Für Endpunkte, die im Rahmen der Phase III Studie bereits ausgewertet worden waren, nicht aber im Rahmen der Phase II Studie, orientierte sich die Auswertung der Daten der Phase II Studie an der im Studienbericht der Phase III Studie dargestellten Operationalisierung.

Auf der Basis der Angaben in den Studienberichten bzw. zusätzlich durchgeführter Analysen wurden alle Detailinformationen zu Studiendesign, Charakteristika der Studienpopulation sowie der Teilpopulation (A2) bei Studienbeginn extrahiert und in den Tabellen und Modulen der Dossiervorlage dokumentiert. Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten bzw. nachträglich ausgewerteten Endpunkten wurden für die jeweiligen Behandlungsarme beschrieben und verglichen.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt. Wesentlicher Grund hierfür ist die in der Studie PA-CL-03A verabreichte fixe Dosierung gegenüber der individuell titrierten Dosis in der Studie PA-CL-05A/05B.

Folgende Sensitvitätsanalysen wurden im Rahmen der Studie PA-CL-03A durchgeführt:

- ANCOVA-Modell zur Veränderung des Serumphosphatspiegel von Baseline bis Studienende mit den Kovariablen Serumphosphatspiegel und Region.
- Ein zusätzliches Modell wurde erstellt, um die Interaktion mit den unterschiedlichen Dosierungen und der Region zu untersuchen.

Für Studie PA-CL-05A/B wurden folgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt:

- Mixed-Effect Model Repeated Measure (MMRM) / Missing at Random (MAR) Modell in Studie PA-CL-05A bezüglich der Veränderung im Serumphosphatspiegel bei der PA21- im Vergleich mit der Sevelamer-Gruppe.
- ANCOVA-Modell zur Veränderung des Serumphosphatspiegel von Baseline bis Woche 12 mit der Kovariable „Baseline Serumphosphatspiegel“
- ANCOVA-OC (Observed Cases)-Modell der Veränderung des Serumphosphat-spiegels in Woche 27 im Vergleich zu Woche 24 mit den Kovariablen „Baseline Serumphosphatspiegel“ und „Region“.

In der Dosisfindungsstudie PA-CL-03A waren keine Subgruppen präspezifiziert. Zur Studie PA-CL-05A/05B liegen zwei Auswertungen vor. Zum einen für PA-CL-05A (Teil 1 der Studie) sowie als integrierte Analyse die Studie PA-CL-05A zusammen mit dem zweiten Teil der Studie (PA-CL-05A/05B). Für beide Zeitpunkte wurden die jeweils im Studienprotokoll präspezifizierten Subgruppen berichtet.

Im Beratungsgespräch mit dem G-BA wurden zwei zusätzliche Subgruppen definiert, für welche die patientenrelevanten Endpunkte ebenfalls ausgewertet wurden:

- Vorherige Behandlung mit Sevelamer: ja / nein (im Zeitraum 12 Monate vor Screening) sowie
- Begleittherapie (wie VitaminD-3 Analoga, Kalzium, Kalzimimetika): ja / nein.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Zur Beurteilung des Zusatznutzens von Sucroferric Oxyhydroxide gegenüber Sevelamer liegen zwei Studien vor: PA-CL-03A, eine neunwöchige Dosisfindungsstudie der Phase II (n = 98), sowie PA-CL-05A/05B, eine einjährige Zulassungsstudie der Phase III (n = 1.041). Zusätzlich zu den Gesamtergebnissen der Studie PA-CL-05A/05B sind in diesem Dossier auch die Zwischenergebnisse des ersten Teils dieser Studie, PA-CL-05A, dargestellt. In den folgenden Abschnitten werden die Ergebnisse für jede Studie separat berichtet. Zunächst werden die Ergebnisse für die Gesamtstudienpopulation (Zielpopulation) wiedergegeben, gefolgt von den Resultaten für die Teilpopulation A2 (Patientengruppe mit Kontraindikation gegen kalziumhaltige Phosphatbinder).

Gesamtpopulation

Studie PA-CL-03A (Gesamtpopulation)

Mortalität

Während der Studienzeit traten weder bei den mit Sucroferric Oxyhydroxide, noch bei den mit Sevelamer behandelten Patienten Todesfälle auf.

Morbidität

Bei keinem der in PA-CL-03A ausgewerteten Morbiditätsendpunkte zeigten sich in der Gesamtpopulation signifikante Unterschiede zwischen den mit Sucroferric Oxyhydroxide und den mit Sevelamer behandelten Patienten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Daten zur Lebensqualität (SF-36) wurden in dieser Studie nicht erhoben. Daten zur Tablettenlast wurden erhoben und dargestellt, sind jedoch für die aktuelle Nutzenbewertung nicht aussagekräftig, da in dieser Phase II Dosisfindungsstudie eine Tablette niedrigerer Dosierstärke von Sucroferric Oxyhydroxide verwendet wurde, die nicht der gegenwärtigen Zulassung entspricht.

Sicherheit

Auch bei den für PA-CL-03A ausgewerteten Sicherheitsendpunkten bestanden in der Gesamtpopulation keine signifikanten Unterschiede zwischen den mit Sucroferric Oxyhydroxide und den mit Sevelamer behandelten Patienten.

Insgesamt fällt bei Betrachtung der Ergebnisse der Phase II Studie PA-CL-03A auf, dass schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sowohl bei den mit Sucroferric Oxyhydroxide (5,3 %) als auch bei den mit Sevelamer behandelten Patienten (7,7 %) relativ selten auftraten. Unter beiden Medikamenten brachen zwischen einem Fünftel und einem Viertel der Patienten die Studie aufgrund UE ab (Sucroferric Oxyhydroxide: 22,4 %; Sevelamer: 23,1 %).

Häufigste UE waren Hypophosphatämie (Sucroferric Oxyhydroxide: 22,4 %; Sevelamer: 11,5 %) und Hypokalzämie (Sucroferric Oxyhydroxide: 19,7 %; Sevelamer: 19,2 %).

Studie PA-CL-05A (Gesamtpopulation)

Mortalität

In PA-CL-05A verstarben insgesamt 1,9 % der mit Sucroferric Oxyhydroxide behandelten und 2,0 % der mit Sevelamer behandelten Patienten (p = 0,873).

Morbidität

Der einzige Morbiditätsendpunkt, bei dem sich in PA-CL-05A ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen zeigte, war die Therapietreue (Compliance; 70 %-120 % der geplanten Anzahl Tabletten): Mit 82,7 % war diese bei den mit Sucroferric Oxyhydroxide behandelten Patienten signifikant höher als bei den mit Sevelamer behandelten Patienten (77,2 %; p = 0,043).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels SF-36 erhoben. Dabei konnte weder in Bezug auf die psychische noch bzgl. der körperlichen Komponente des SF-36 Scores ein signifikanter Unterschied zwischen den mit Sucroferric Oxyhydroxide und den mit Sevelamer behandelten Patienten festgestellt werden.

Die Tablettenlast war für die mit Sucroferric Oxyhydroxide behandelten Patienten signifikant niedriger als für die mit Sevelamer behandelten Patienten (3,1 Tabletten / Tag vs. 8,1 Tabletten / Tag; p < 0,001).

Sicherheit

Bei der Mehrheit der Sicherheitsendpunkte waren die Ergebnisse in den beiden Studienarmen vergleichbar. Signifikante Unterschiede zeigten sich bei folgenden Endpunkten:

- Patienten mit UE waren in PA-CL-05A unter Sucroferric Oxyhydroxide häufiger als unter Sevelamer (83,9 % vs. 76,7 %; p = 0,008). Ebenfalls häufiger brachen Patienten die Behandlung aufgrund UE ab (16,4 % vs. 6,6 %; p < 0,001).

- Mit 13,9 %, bzw. 41,0 % (Auswertung auf Basis PTs bzw. Laborwerten) war der Anteil der mit Sucroferric Oxyhydroxide behandelten Patienten, bei denen eine Hyperphosphatämie auftrat, grösser als der Anteil unter Sevelamer (Auswertung auf Basis PTs: 8,3 %; p = 0,011 bzw. Auswertung auf Basis von Laborwerten: 28,4 %; p < 0,001).

- Im Sucroferric Oxyhydroxide Behandlungsarm war der Anteil von Patienten mit milder bzw. moderater Diarrhö mit (14,4 %, bzw. 5,9 %) signifikant höher als bei den Sevelamer Patienten (4,3 %; p < 0,001 bzw. 2,6 %; p = 0,021).

- Übelkeit und Obstipation traten bei einer geringeren Anzahl der Patienten auf, die mit Sucroferric Oxyhydroxide behandelt worden waren als bei mit Sevelamer behandelten Patienten (7,4 % vs. 11,2 %; p = 0,037 bzw. 3,8 % vs. 7,2 %; p = 0,019).

Bei der Beurteilung dieser Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass die Auswertung sämtlicher auf PTs basierender Endpunkte drei zusätzliche Wochen (der für diese Nutzenbewertung aufgrund der nicht zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht relevanten Phase 2 der Studie) für die mit Sucroferric Oxyhydroxide behandelten Patienten umfasste, nicht aber für die mit Sevelamer behandelten Patienten. Dies heißt, dass die für Sucroferric Oxyhydroxide berichteten Sicherheitsendpunkte, die auf Basis von PTs ausgewertet wurden, einen um drei Wochen längeren Zeitraum umfassen als die für Sevelamer berichteten.

Studie PA-CL05A/05B (Gesamtpopulation)

Mortalität

Während der einjährigen Phase III Studie PA-CL-05A/05B verstarben insgesamt 2,9 % der mit Sucroferric Oxyhydroxide und 4,0 % der mit Sevelamer behandelten Patienten (p = 0,325).

Morbidität

Für keinen der Morbiditätsendpunkte zeigte sich in der Auswertung der Phase III Studie PA-CL-05A/05B ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten, die mit Sucroferric Oxyhydroxide und Patienten, die mit Sevelamer behandelt worden waren.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde nur im ersten Teil (PA-CL-05A) der Phase III Studie PA-CL-05A/05B erhoben.

Als weitere Komponente der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde die Tablettenlast verglichen. Diese war über die gesamte Dauer der Studie PA-CL-05A/05B für die mit Sucroferric Oxyhydroxide behandelten Patienten signifikant niedriger als für die mit Sevelamer behandelten Patienten (3,3 Tabletten / Tag vs. 8,7 Tabletten / Tag; p < 0,001).

Sicherheit

Für die Mehrheit der Sicherheitsendpunkte ergab die Auswertung in PA-CL-05A/05B bei der Gesamtpopulation keinen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Signifikante Unterschiede zeigten sich bei folgenden Endpunkten:

- Der Anteil Patienten, die die Therapie mit Sucroferric Oxyhydroxide aufgrund von UE abbrachen, war mit 20,9 % grösser als unter Sevelamer (10,3 %; p < 0,001).

- Mit 42,1 % war auch der Anteil der Patienten, bei denen eine Hyperphosphatämie (nach Laborwerten) diagnostiziert wurde, grösser als der Anteil Patienten unter Sevelamer (31,0 % p < 0,001).

- Ein signifikanter Vorteil für die Patienten unter Sucroferric Oxyhydroxide zeigte sich bzgl. des Anteils der Patienten mit Hyperparathyreoidismus. Unter den mit Sucroferric Oxyhydroxide behandelten Patienten traten bei 8,6 %, bzw. 39,9 % der Patienten ein Hyperparathyreoidismus (Auswertung nach PTs oder Laborwerten) gegenüber 14,1 %, bzw. 46,6 % unter Sevelamer (p = 0,007, bzw. p = 0,036).

- Milde und moderate Diarrhö traten unter Sucroferric Oxyhydroxide bei einem höheren Anteil Patienten auf (16,8 %, bzw. 6,5 %) als unter Sevelamer (7,2 %, bzw. 3,4 %). Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen waren dabei signifikant (p < 0,001, bzw. p = 0,046).

- Übelkeit trat unter Sucroferric Oxyhydroxide bei einem geringeren Anteil Patienten auf (9,8 % vs. 14,4 %) als unter Sevelamer (p = 0,026).Verringerter Appetit trat unter Sucroferric Oxyhydroxide bei einem geringeren Anteil Patienten auf als unter Sevelamer behandelten Patienten (2,1 % vs. 4,6 %; p = 0,029). Ebenfalls trat Obstipation bei einem geringeren Anteil mit Sucroferric Oxyhydroxide als mit Sevelamer behandelten Patienten auf (5,1 % vs. 8,3 %; p = 0,041).

- Bei den mit Sucroferric Oxyhydroxide behandelten Patienten betrug der Anteil Patienten mit Anämie bzw. einer als SUE klassifizierten Anämie 5,2 % und 0,4 %, während der Anteil bei den mit Sevelamer behandelten Patienten 10,1 % und 1,7 % betrug. Mit p-Werten von 0,004 und 0,046 war dieser Vorteil statistisch signifikant.

Bei der Beurteilung dieser Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass die Auswertung sämtlicher auf PTs basierender Endpunkte drei zusätzliche Wochen (der für diese Nutzenbewertung aufgrund der nicht zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht relevanten Phase 2 der Studie) für die mit Sucroferric Oxyhydroxide behandelten Patienten umfasste, nicht aber für die mit Sevelamer behandelten Patienten. Dies heißt, dass die für Sucroferric Oxyhydroxide berichteten Sicherheitsendpunkte, die auf Basis von PTs ausgewertet wurden, einen um drei Wochen längeren Zeitraum umfassen als die für Sevelamer berichteten.

Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Gesamtpopulation

Für die Subgruppenanalysen der Gesamtpopulation wurden mehrere Effektmodifikatoren untersucht, einschließlich Alter, Geschlecht, Krankheitsstadium, Krankheitsschwere und Ländereffekte. Ein homogener Trend bezüglich des Einflusses eines spezifischen subgruppenbildenden Merkmals über alle Endpunkte hinweg lässt sich aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation hingegen nicht ableiten.

Die verfügbaren Daten geben keinen Grund zur Annahme, dass sich die Studienergebnisse der Gesamtpopulation nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragen lassen.

Teilpopulation A2

Studie PA-CL-03A (Teilpopulation A2)

Mortalität

Es zeigten sich keine Unterschiede zwischen mit Sucroferric Oxyhydroxide und mit Sevelamer behandelten Patienten. Weder unter Sucroferric Oxyhydroxide noch unter Sevelamer traten Todesfälle auf.

Morbidität

Für keinen der ausgewerteten Morbiditätsendpunkte konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den mit Sucroferric Oxyhydroxide und den mit Sevelamer behandelten Patienten festgestellt werden.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Daten zur Lebensqualität (SF-36) wurden in dieser Studie nicht erhoben. Daten zur Tablettenlast wurden erhoben und dargestellt, sind jedoch für die aktuelle Nutzenbewertung nicht aussagekräftig, da in dieser Phase II Dosisfindungsstudie eine Tablette niedrigerer Dosierstärke von Sucroferric Oxyhydroxide verwendet wurde, die nicht der gegenwärtigen Zulassung entspricht.

Sicherheit

Bei keinem der ausgewerteten Sicherheitsendpunkte wurden signifikante Unterschiede zwischen den mit Sucroferric Oxyhydroxide und den mit Sevelamer behandelten Patienten festgestellt.

In der Teilpopulation A2 der Studie PA-CL-03A traten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sowohl bei den mit Sucroferric Oxyhydroxide (9,8 %) als auch bei den mit Sevelamer (11,1 %) behandelten Patienten nur bei einem kleinen Teil der Patienten auf. Etwa ein Viertel der Patienten brachen die Studie aufgrund von UEs ab (Sucroferric Oxyhydroxide: 24,4 %; Sevelamer: 27,8 %). Wie auch in der Gesamtpopulation war das am häufigsten auftretende UE die Hypophosphatämie (ausgewertet auf Basis von PTs), doch trat diese in der Teilpopulation A2 bei den mit Sucroferric Oxyhydroxide behandelten Patienten mit 14,6 % weniger häufig auf als in der Gesamtpopulation (22,4 %). Bei den Sevelamer Patienten trat eine Hypophosphatämie (ausgewertet auf Basis von PTs) in der Teilpopulation A2 mit 11,1 % der Patienten ähnlich häufig auf wie in der Gesamtpopulation (11,5 %).

Studie PA-CL-05A (Teilpopulation A2)

Mortalität

Mit 1,7 % der mit Sucroferric Oxyhydroxide und 2,0 % der mit Sevelamer behandelten Patienten verstarben vergleichbar wenige Patienten wie in der Gesamtpopulation. Auch in der Teilpopulation A2 war dieser Unterschied nicht signifikant (p = 0,778).

Morbidität

Die einzigen Endpunkte, bei denen sich bei der Auswertung der Teilpopulation A2 Unterschiede im Vergleich zur Gesamtpopulation ergeben sind die Therapietreue (Compliance; 70 %- 120% der geplanten Tablettenzahl) und Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie (ausgewertet nach Laborwerten, FAS und SAF).

- Bei der Therapietreue zeigt sich in dieser Definition (70 %-120 % der vorgesehenen Tabletteneinnahme) im Gegensatz zur Gesamtpopulation kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

- Im Gegensatz zur Gesamtpopulation ergibt sich ein signifikanter Unterschied im Hinblick auf den Anteil Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie (ausgewertet nach Laborwerten; FAS und SAF): Unter Sucroferric Oxyhydroxide wurde mit 4,8 % (FAS) bzw. 4,7 % (SAF) ein größerer Anteil Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie diagnostiziert als unter Sevelamer (FAS und SAF: 1,6 %). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war signifikant (FAS: p = 0,041; SAF: p = 0,044).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels SF-36 erhoben. Dabei konnte weder in Bezug auf die psychische noch bzgl. der körperlichen Komponente des SF-36 Scores ein signifikanter Unterschied zwischen den mit Sucroferric Oxyhydroxide und den mit Sevelamer behandelten Patienten festgestellt werden.

Die Tablettenlast war für die mit Sucroferric Oxyhydroxide behandelten Patienten signifikant niedriger als für die mit Sevelamer behandelten Patienten (3,3 Tabletten / Tag vs. 8,7 Tabletten / Tag; p < 0,001).

Sicherheit

Bei der Mehrheit der Sicherheitsendpunkte waren die Ergebnisse in den beiden Studienarmen vergleichbar. Signifikante Unterschiede zeigten sich bei folgenden Endpunkten:

- Der Anteil Patienten mit UE war, entsprechend den Ergebnissen für die Gesamtpopulation, unter Sucroferric Oxyhydroxide höher als unter Sevelamer (85,5 % vs. 78,9 %; p = 0,031).

- Ebenfalls analog der Gesamtpopulation war der Anteil Patienten, welche die Therapie mit Sucroferric Oxyhydroxide aufgrund von UE abbrachen, mit 17,1 % grösser als bei Sevelamer (6,4 %; $p < 0,001$).

- Mit 16,4 %, bzw. 52,0 % war auch der Anteil Patienten, bei denen eine Hyperphosphatämie (Auswertung auf Basis PTs bzw. Laborwerten) diagnostiziert wurde, unter Sucroferric Oxyhydroxide grösser als unter Sevelamer (10,8 % (PTs; $p = 0,041$) bzw. 36,7 % (Laborwerte; $p < 0,001$)).

- Anders als in der Gesamtpopulation zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen (Sucroferric Oxyhydroxide: 14.2 %; Sevelamer: 19,9 %; $p = 0,039$) bzgl. der Patienten mit Hypokalzämie (Auswertung auf Basis von Laborwerten).

- Der Unterschied bei den Patienten mit Anämie war mit 3,0 % (Sucroferric Oxyhydroxide) bzw. 6,4 % (Sevelamer) statistisch signifikant ($p = 0,028$).

- Unter den mit Sucroferric Oxyhydroxide behandelten Patienten traten auch in der Teilpopulation A2 bei einem größeren Anteil Patienten milde Diarrhö auf (15,8 %) als bei den Sevelamer Patienten (5,2 %; $p < 0,001$). Im Gegensatz zur Gesamtpopulation war aber kein signifikanter Unterschied bei der moderaten Diarrhö zu verzeichnen.

- Patienten mit Übelkeit bzw. Obstipation waren, wie auch bei der Gesamtpopulation, unter Sucroferric Oxyhydroxide weniger häufig als unter Sevelamer (Sucroferric Oxyhydroxide: 6,9 % und 4,1 %; Sevelamer: 13,1 % und 7,6 %). Die Unterschiede waren statistisch signifikant ($p = 0,004$ und $p = 0,043$).

Bei der Beurteilung dieser Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass die Auswertung sämtlicher auf PTs basierender Endpunkte drei zusätzliche Wochen (der für diese Nutzenbewertung aufgrund der nicht zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht relevanten Phase 2 der Studie) für die mit Sucroferric Oxyhydroxide behandelten Patienten umfasste, nicht aber für die mit Sevelamer behandelten Patienten. Dies heißt, dass die für Sucroferric Oxyhydroxide berichteten Sicherheitsendpunkte, die auf Basis von PTs ausgewertet wurden, einen um drei Wochen längeren Zeitraum umfassen als die für Sevelamer berichteten.

Studie PA-CL05A/05B (Teilpopulation A2)

Mortalität

Während der einjährigen Phase III Studie PA-CL-05A/05B verstarben insgesamt 2,9 % der mit Sucroferric Oxyhydroxide und 4,0 % der mit Sevelamer behandelten Patienten (p = 0,399).

Morbidität

Bei keinem der ausgewerteten Morbiditätsendpunkte ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten, die mit Sucroferric Oxyhydroxide und Patienten, die mit Sevelamer behandelt worden waren. Dies entspricht dem Ergebnis für die Gesamtpopulation.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde nur im ersten Teil (PA-CL-05A) der Phase III Studie PA-CL-05A/05B erhoben.

Als weitere Komponente der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde die Tablettenlast verglichen. Diese war über die gesamte Dauer der Studie PA-CL-05A/05B für die mit Sucroferric Oxyhydroxide behandelten Patienten signifikant niedriger als für die mit Sevelamer behandelten Patienten (3,4 Tabletten / Tag vs. 9,3 Tabletten / Tag; p < 0,001).

Sicherheit

Für die Mehrheit der Sicherheitsendpunkte ergab die Auswertung sich in PA-CL-05A/05B bei der Gesamtpopulation kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Signifikante Unterschiede zeigten sich bei folgenden Endpunkten:

- Der Anteil von Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE war, wie auch in der Gesamtpopulation, unter Sucroferric Oxyhydroxide mit 22,2 % grösser als unter Sevelamer (10,8 %; p < 0,001). Wie auch in der Gesamtpopulation ist der Anteil Patienten mit milden UE in der Teilpopulation A2 mit 37,8 % unter Sucroferric Oxyhydroxide) im Vergleich zu 29,9 % unter Sevelamer Patienten höher. Anders als in der Gesamtpopulation) erreicht der Gruppenunterschied in der Teilpopulation A2 statistische Signifikanz (p = 0,035).

- Mit 53,1 % war wie auch in der Gesamtpopulation, der Anteil Patienten, bei denen eine Hyperphosphatämie (Auswertung nach Laborwerten) diagnostiziert wurde grösser als der entsprechende Anteil unter Sevelamer (38,6 %; p < 0,001).

- Anders als in der Gesamtpopulation zeigte sich ein signifikanter Unterschied in Bezug auf den Anteil Patienten mit Hypokalzämie (Auswertung auf Basis von Laborwerten): Mit 24,3 % wurden mehr mit Sevelamer behandelte Patienten mit Hypokalzämie diagnostiziert als mit Sucroferric Oxyhydroxide behandelte (18,2 %; p = 0,047).

- Ebenfalls analog der Gesamtpopulation zeigten sich für die Teilpopulation A2 signifikante Unterschiede bzgl. des Anteils der Patienten mit Hyperparathyreoidismus. Bei den mit Sucroferric Oxyhydroxide behandelten Patienten trat nur bei 8,9 % (Auswertung nach PTs) bzw. 41,7 % der Patienten (Auswertung nach Laborwerten) ein Hyperparathyreoidismus auf. Bei mit Sevelamer behandelten Patienten war dies bei 15,5 % bzw. bei 50,6 % der Fall (p = 0,006, bzw. p = 0,017).

- Der Anteil Patienten mit milder Diarrhö war, wie auch in der Gesamtpopulation, unter Sucroferric Oxyhydroxide mit 18,1 % grösser als unter Sevelamer (8,0 %; p < 0,001). Anders als bei Auswertung der Gesamtpopulation zeigten sich in der Teilpopulation A2 keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Patienten mit moderater Diarrhö.

- Übelkeit und verringerter Appetit traten, in der Teilpopulation wie in der Gesamtpopulation, unter Sucroferric Oxyhydroxide bei einem geringeren Anteil Patienten auf als unter Sevelamer behandelten Patienten (8,9 % und 1,9 % vs. 16,3 % und 4,8 %). Die Unterschiede waren statistisch signifikant (p = 0,002 und p = 0,025). In der Teilpopulation A2 war zudem, anders als in der Gesamtpopulation, unter Sucroferric Oxyhydroxide ggü. Sevelamer ein geringerer Anteil Patienten mit Erbrechen zu verzeichnen (5,8 % vs. 10,0 %; p = 0,034).

- Das Auftreten einer Anämie bzw. einer als SUE klassifizierten Anämie war, in der Teilpopulation A2 wie in der Gesamtpopulation, unter Sucroferric Oxyhydroxide seltener als bei mit Sevelamer behandelten (5,0 % und 0,4 % vs. 13,1 % und 2,4 %). Mit p-Werten von < 0,001 und 0,022 waren diese Gruppenunterschiede signifikant.

Bei der Beurteilung dieser Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass die Auswertung sämtlicher auf PTs basierender Endpunkte drei zusätzliche Wochen (der für diese Nutzenbewertung aufgrund der nicht zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht relevanten Phase 2 der Studie) für die mit Sucroferric Oxyhydroxide behandelten Patienten umfasste, nicht aber für die mit Sevelamer behandelten Patienten. Dies heißt, dass die für Sucroferric Oxyhydroxide berichteten Sicherheitsendpunkte, die auf Basis von PTs ausgewertet wurden, einen um drei Wochen längeren Zeitraum umfassen als die für Sevelamer berichteten.

Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Teilpopulation A2

Für die Subgruppenanalysen der Teilpopulation A2 wurden mehrere Effektmodifikatoren untersucht, einschließlich Alter, Geschlecht, Krankheitsstadium, Krankheitsschwere und Ländereffekte. Ein homogener Trend eines subgruppenbildenden Merkmals über alle Endpunkte hinweg lässt sich auch aus den Subgruppenanalysen für die Teilpopulation A2 nicht ablesen.

Betrachtet man beide Populationen (Gesamt- und Teilpopulation A2) über PA-CL-05A und PA-CL-05A/B hinweg, so lässt sich bzgl. der Patienten mit Therapieabbrüchen aufgrund UE ein Einfluss zusätzlicher Therapien vermuten: „Patienten mit Begleitmedikation (Gesamtpopulation) bzw. „Vorbehandlung mit Sevelamer“ (Teilpopulation A2).

Betreffend Geschlecht zeigt sich eine Tendenz dazu, dass die Ergebnisse für die Gesamt- bzw. Teilpopulation A2 konsistent mit den Ergebnissen für die weiblichen Patienten sind: Dies betrifft in der Gesamtpopulation die Endpunkte „Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie“ und „Patienten mit Hyperphosphatämie“ (jeweils kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen und bei der Subgruppe weiblicher Patienten aber ein Nachteil für mit Sucroferric Oxyhydroxide behandelte männliche Patienten) sowie in der Teilpopulation A2 den Endpunkt „Patienten mit Hyperparathyreoidismus“ (signifikanter Vorteil für Sucroferric Oxyhydroxide zwischen den Behandlungsarmen und in der Subgruppe weiblicher Patienten aber kein Unterschied in der Subgruppe männlicher Patienten). Auch hier fehlt es aber an einer ausreichenden Homogenität betreffend einzelner Subgruppenmerkmale über die Erhebungszeitpunkte, Populationen und Endpunkte hinweg, um daraus eine bewertungsrelevante Segmentierung der Patienten ableiten zu können.

Die verfügbaren Daten geben keinen Grund zur Annahme, dass sich die Studienergebnisse der Teilpopulation A2 nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragen lassen.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die **Studie PA-CL-03A** war eine Dosisfindungsstudie der Phase II, in welcher fünf fixe Dosierungen von Sucroferric Oxyhydroxide gegeben wurden. Davon lagen drei Dosierungen sowie die feste Dosierung in der Vergleichsgruppe im zugelassenen Dosierungsbereich.

Bei der Studie **PA-CL-05A/B** handelt es sich um eine randomisierte, aktiv-kontrollierte, multizentrische Studie der Phase III mit offenem Studiendesign zur Untersuchung der Langzeitsicherheit, Verträglichkeit und Effektivität von PA21 im Vergleich zu Sevelamerkarbonat. Diese Studie bestand aus zwei Teilen, die aufeinander folgten: **PA-CL-05A** und **PA-CL-05B**.

Es handelte sich bei beiden Studien um Verum-kontrollierte Studien, an denen insgesamt 1.139 Patienten teilnahmen. Beide Studien wurden als offene Studien durchgeführt. Die vorliegenden Studien gehören somit hinsichtlich ihres Designs zur Evidenzstufe Ib.

Studienqualität

Verzerrungspotential auf Studienebene

In keiner Studie wurden Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert. Das Design (Randomisierung, Kontrolle, verdeckte Gruppenzuteilung, Verblindung der Auswertung) wurde konsequent umgesetzt, die Auswertung erfolgte umfassend und transparent.

Beide Studien wurden als offene Studien durchgeführt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und Sucroferric Oxyhydroxide als Kautablette verabreicht wird. Damit würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen und ein Placebo hätte aufgrund der, mit dem Eisengehalt von Sucroferric Oxyhydroxide verbundenen, Verfärbung des Stuhls zu einer sofortigen Entblindung geführt. Zudem beeinflusste das offene Design den primären Wirksamkeitsendpunkt der Studien nicht, welcher als objektiver Laborparameter zentral analysiert wurde.

Für die Studie PA-CL-03A wurden keine weiteren, verzerrenden Faktoren identifiziert, so dass das Verzerrungspotential mit „niedrig“ beurteilt wurde.

Aus der Studie PA-CL-05A/B, die in zwei Teilen (05A und 05B) verlief, werden im vorliegenden Dossier die Ergebnisse des 1. Teils separat und die gepoolten Ergebnisse der Gesamtstudie (Teil 1 und 2) dargestellt:

Für die Studie 05A liegt ein niedriges Verzerrungspotential vor, da keine weiteren verzerrenden Faktoren identifiziert wurden.

Nach Beendigung des 1. Teils (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen auf der vorherigen, randomisierten Medikation. Insgesamt nahmen an Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) im Arm

unter PA21 nur 55,1 % und im Sevelamerarm nur 76,8 % der ursprünglich in den jeweiligen Arm randomisierten Patienten teil. Die Auswertung erfolgte für alle Patienten der Gesamtpopulation (FAS). Der deutliche Unterschied hinsichtlich des Anteils der weiterhin teilnehmenden Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen (über 20 %) bildet eine Quelle für mögliche Verzerrungen der Studienergebnisse. Insgesamt wird das Verzerrungspotential auf Studienebene sowie für alle Endpunkte als hoch beurteilt.

Validität der Endpunkte und Verzerrungspotential auf Endpunktebene

Die präspezifizierten Wirksamkeitsendpunkte in beiden Studien orientierten sich an der Indikation von Sucroferric Oxyhydroxide (Kontrolle des Phosphatspiegels). Primärer Endpunkt war der Phosphatspiegel. Daneben wurden weitere Laborparameter, wie z. B. der Kalziumspiegel und sicherheitsbezogene Ereignisse erfasst.

Die meisten Endpunkte, die in der Auswertung der Studie PA-CL-03A vorliegen, können als niedrig verzerrt eingeordnet werden, da weder auf Studienebene, noch auf Endpunktebene bedeutsame Verzerrungsfaktoren identifiziert wurden. Gleiches trifft auf die Auswertung des ersten Teils der Studie PA-CL-05A/05B (PA-CL-05A) zu. Im Gegensatz dazu wird das endpunktspezifische Verzerrungspotential bei PA-CL-05A/05B, aufgrund des hohen Verzerrungspotentials auf Studienebene, ebenfalls als hoch eingestuft.

Patientenrelevanz der Endpunkte

Zusätzlich zu den vom G-BA als patientenrelevant erachteten Endpunkten werden folgende, von Fresenius Medical Care Deutschland GmbH ebenfalls als patientenrelevant erachtete Endpunkte dargestellt: Compliance, Veränderungen im Serumphosphatspiegel, Änderungen des Serumkalziumspiegels sowie die Tablettenlast. Deren Patientenrelevanz wird aus Sicht der Fresenius Medical Care Deutschland GmbH in den Abschnitten 4.2.5.2 und 4.5.4 beschrieben.

Diese Endpunkte zur Bewertung der Sicherheit wurden durch den G-BA entweder in der Verfahrensordnung oder dem Beratungsgespräch gefordert, deren Patientenrelevanz bedarf daher keiner weiteren Begründung.

Beleglage

Für die Untersuchung zur Regulierung des Phosphatspiegels bei Dialyse-pflichtigen Patienten liegen zwei Studien und drei verschiedene Auswertungen vor, womit die allgemeine Voraussetzung für einen Beleg gegeben wäre. Die Auswertungen der beiden Studien PA-CL-03A und PA-CL-05A weisen bei niedrigem Verzerrungspotential auf Studienebene eine hohe Ergebnissicherheit auf. Die gepoolte Auswertung der Studie PA-CL-05A/B hat bei hohem Verzerrungspotential auf Studienebene nur eine niedrige Ergebnissicherheit.

Für die Ableitung des Zusatznutzens wurde im ersten Schritt für jeden Endpunkt die Kategorie des Schweregrads festgelegt. Anschließend wurde auf Basis der Ergebnisdaten die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens pro Endpunkt ermittelt:

PA-CL-03A war eine Dosisfindungsstudie der Phase II. Die Aussagekraft dieser Studie wurde aufgrund der verwendeten nicht zulassungskonformen fixen Dosierungen im Vergleich zur vorgesehenen Titration auf die individuelle erforderliche Dosis, trotz eines geringen Verzerrungspotentials der Studie, als gering beurteilt: Zwar wurden für die Analyse nur die drei Therapiearme mit zulassungskonformer Dosis gepoolt, jedoch verbleibt das Problem der fixen anstelle der zulassungskonform individuell titrierten Dosierung. Damit wird die qualitative Aussagesicherheit dieser Studie für die Beurteilung des Zusatznutzens / Schadens als gering beurteilt. Insofern ergibt sich bei signifikanten Unterschieden zwischen den Therapiearmen für die Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens / Schadens bei Ableitungen auf Basis der Studie PA-CL-03A eine Abstufung der maximal möglichen Aussagesicherheit „Hinweis“ auf „Anhaltspunkt“.

Eine Besonderheit bei der Interpretation der Ergebnisse aus der zweiten Studie PA-CL-05A/B besteht durch die zwei verschiedenen Auswertungen: Das Verzerrungspotential für den ersten Teil der Studie (PA-CL-05A) wurde als randomisierte, kontrollierte Studie mit niedrig bewertet. Ein Teil der Patienten aus (PA-CL-05A) setzte die Studie im zweiten Teil (PA-CL-05B) fort. Sowohl Patienten aus dem ersten Teil (05A) wie auch aus dem 2. Teil (05B) gingen in die gemeinsame Auswertung PA-CL-05A/05B ein. Doch lagen deutliche Unterschiede in der Anzahl der teilnehmenden Patienten zwischen den Behandlungsarmen vor, so dass das Verzerrungspotential für diese gepoolte Auswertung als hoch bewertet wurde.

Dadurch ergibt sich für alle Ableitungen eines Zusatznutzens / Schadens aus Daten der Studien PA-CL-03A und PA-CL-05A/B maximal eine Aussagesicherheit der Kategorie „Anhaltspunkt“, für Daten aus der Studie PA-CL-05A maximal ein „Hinweis“. Zeigen zwei Studien bzw. 3 Auswertungen den gleichen Trend für einen Endpunkt an, wurde die Beleglage ebenfalls maximal als „Hinweis“ eingeordnet, da die Aussagesicherheit durch das hohe Verzerrungspotential der Studie PA-CL-05A/05B und die geringe Aussagesicherheit der Studie PA-CL-03A (fixe Dosierung) insgesamt nicht kompensiert werden kann.

Somit kann für statistisch signifikante Effekte bei einer Studie mit hohem Verzerrungspotential maximal ein „Anhaltspunkt“ für einen Zusatznutzen abgeleitet werden, bei Vorliegen gleichgerichteter statistisch signifikanter Effekte aus je einer Studie mit hohem bzw. niedrigem Verzerrungspotential maximal ein „Hinweis“. Die Ableitung eines „Belegs“ – d. h. gleichgerichtete statistisch signifikante Effekte aus zwei klinischen Studien mit niedrigem Verzerrungspotential / hoher Ergebnissicherheit ist bei der hier vorliegenden Konstellation aus Studienzahl und Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene nicht möglich.

Neben der Festlegung dieser Eckpunkte zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß des Zusatznutzens sowie zur Beleglage, wurden die jeweiligen Beobachtungen qualitativ eingeordnet. Liegt z. B. ein signifikanter Unterschied für die Tablettenlast vor, wurden auch die Ergebnisse zur Compliance in die Überlegungen einbezogen.

Signifikante Unterschiede zwischen Sucroferric Oxyhydroxide und Sevelamer zeigen sich vor allem in den Auswertungen von PA-CL-05A und PA-CL-05A/05B. In PA-CL-03A war nur

für die Tablettenlast ein signifikanter Unterschied festzustellen, die aufgrund der nicht mit der gegenwärtigen Zulassung übereinstimmenden Tabletten niedrigerer Dosierstärke für diese Nutzenbewertung nicht relevant ist.

Für folgende Endpunkte wurde **in der Teilpopulation A2** ein signifikanter Unterschied mit jeweils unterschiedlichem **Ausmaß des Zusatznutzens** beobachtet.[1]

Erheblich:

- keine

Beträchtlich:

- Patienten mit als SUE klassifizierter Anämie

  Eine als SUE klassifizierte Anämie ist ein klinisch bedeutsames Ereignis. Die Daten stimmen in der Tendenz mit denen zur Anämie überein, was den Trend zu einem beträchtlichen Zusatznutzen mit der Aussagesicherheit „Anhaltspunkt“ bestätigt.

- Patienten mit Anämie

  Die Ergebnisse zur Anämie aus PA-CL-05A zeigen zunächst einen kleinen Vorteil, welcher sich über PA-CL-05A/05B in einem beträchtlichen Zusatznutzen manifestiert. Insgesamt wird dies als „Hinweis“ auf einen beträchtlichen Zusatznutzen eingeordnet.

Gering:

- Patienten mit Hyperparathyreoidismus[2]

  Ein Hyperparathyreoidismus ist in der Regel mit einer Hyperkalzämie verbunden. Für die verschiedenen Operationalisierungen der Hyperkalzämie sowie den Phosphatspiegel lagen signifikante Unterschiede zwischen den beiden Therapiearmen mit gegenläufiger Tendenz bzgl. Nutzen bzw. Schaden verschiedenen Ausmaßes für die Gruppe unter Sucroferric Oxyhydroxide vs. zu Sevelamer vor. Der Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Sucroferric Oxyhydroxide bzgl. Hyperparathyreoidismus wird durch die Ergebnisse der anderen Endpunkte gestützt.

- Patienten mit Übelkeit
- Patienten mit verringertem Appetit

  Für die Endpunkte „Übelkeit“ und „verringerter Appetit“ wurde jeweils ein geringer Zusatznutzen gesehen, mit Beleglage „Hinweis“ bzw. „Anhaltspunkt“.

[1] Nicht signifikante Unterschiede werden nur zur Interpretation herangezogen, aber nicht nochmals vollständig aufgeführt.
[2] Die Auswertung auf Basis von PTs erfolgte anhand folgender präspezifizierten MedDRA-Begriffen:
- Hyperparathyroidism
- Hyperparathyroidism secondary
- Blood parathyroid hormone increased

Nicht quantifizierbar (oberer Wert des KI übersteigt die Schwelle von 0,9 in der niedrigsten Kategorie eines möglichen Zusatznutzens oder Operationalisierung als kontinuierlicher Messwert):

- Hyperparathyreoidismus[3] (Anhaltspunkt)
- Patienten mit Hypokalzämie[4] (Hinweis)
- Tablettenlast (Hinweis)
- Patienten mit Erbrechen (Anhaltspunkt)
- Patienten mit Obstipation (Hinweis)

Für folgende Endpunkte wurde **in der Teilpopulation A2** ein signifikanter Unterschied mit jeweils unterschiedlichem **Ausmaß des Schadens** beobachtet:

Erheblich:

- keine

Beträchtlich:

- Patienten mit Therapieabbruch wegen UE (Hinweis)

  Ein Therapieabbruch wurde nicht als „nicht schwerwiegend“ beurteilt, da weitere, alternative Therapieoptionen zur Verfügung stehen, wenn eine Therapie beendet wird. Zudem wurde diese Kategorisierung bereits durch den G-BA bei der Bewertung von Colestilan anerkannt. Es besteht ein Hinweis auf einen beträchtlichen Schaden.

- Patienten mit milder Diarrhö (Hinweis).

Gering:

- Patienten mit Hyperphosphatämie[5] (Hinweis)

Nicht quantifizierbar (oberer Wert des KI übersteigt die Schwelle von 0,9 in der niedrigsten Kategorie eines möglichen Zusatznutzens oder Operationalisierung als kontinuierlicher Messwert):

- Patienten mit Hyperphosphatämie[6] (Hinweis)
- Patienten mit UE (Hinweis)
- Milde UE (Anhaltspunkt)

[3] Ein Hyperparathyreoidismus lag vor, wenn der iPTH Spiegel während irgendeines Zeitpunkts von Beginn der Studie bis zum Studienende 600 ng / L überschritt.
[4] Operationalisierung auf der Basis von Laborwerten.
[5] Hyperphosphatämie basierend auf Laborkriterien zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen Studienbeginn und Studienende.
[6] Hyperphosphatämie basierend PTs.

- Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie[7], FAS (Hinweis)

  Siehe Hyperparathreoidismus (oberhalb).

- Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie[8], SAF (Hinweis)

  Siehe Hyperparathreoidismus (oberhalb).

Für alle anderen Endpunkte wurde in der Teilpopulation A2 kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet.

Vorteile für die Behandlung mit Sucroferric Oxyhydroxide wurden für verschiedene Endpunkte gesehen: Ein beträchtlicher Zusatznutzen konnte für den Endpunkt „Patienten mit Anämie (SUE)“ festgestellt werden. Für Anämien jeden Schweregrades wurde ebenfalls ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt. Ein geringer Zusatznutzen wurde für den Endpunkt „Patienten mit Hyperparathyreoidismus[9]“ beobachtet - eine Tendenz, die sich auch bei der zweiten Operationalisierung dieses Endpunkts („nicht quantifizierbar“) findet.

Für die patientenrelevanten Endpunkte „Übelkeit“ und „verringerter Appetit“ wurde jeweils ein geringer Zusatznutzen gesehen („Hinweis“ bzw. „Anhaltspunkt“). Ebenfalls wurde ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen für die Patienten mit Hypokalzämie (Hinweis) beobachtet.

Ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen ergab sich für die Tablettenlast („pill burden“) (Hinweis). Die Tablettenlast gilt bei diesen chronisch kranken Patienten als besonders wichtiger Parameter der Lebensqualität. Weiter wurde ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen für Patienten mit Erbrechen und Obstipation (Anhaltspunkt bzw. Hinweis) beobachtet.

Ein beträchtlicher Schaden zeigte sich beim Endpunkt „Patienten mit Therapieabbruch wegen UE“ sowie bei „Patienten mit milder Diarrhö“ (jeweils Hinweis). In den meisten Fällen war die Diarrhö vorübergehender Natur. 40 der insgesamt 43 Sucroferric Oxyhydroxide -Patienten der Gesamtpopulation (93,0 %), die während der ersten sieben Tage nach Behandlungsbeginn von Diarrhö berichteten, erholten sich oder es trat eine Verbesserung ein. Kein Patient berichtete dabei eine Verschlechterung. Da die Teilpopulation A2 die Mehrheit der Patienten der Gesamtpopulation umfasste, ist anzunehmen, dass dies auch für die Teilpopulation A2 zutraf.

Für den Endpunkt „Patienten mit Hyperphosphatämie“ wurde in den verschiedenen Operationalisierungen ein Schaden beobachtet, das Ausmaß war „gering“ [10] (Hinweis) bzw. „nicht quantifizierbar“ (Hinweis). Ein Schaden mit nicht quantifizierbarem Ausmaß wurde für die Endpunkte „Patienten mit UE“ (Hinweis) bzw. „Patienten mit mildem UE“

[7] Hyperkalzämie: Serumkalziumspiegel während der Behandlungszeit > 2,5 mmol / L (> 10,0 mg / dL).
[8] Hyperkalzämie basierend auf Laborkriterien während der Behandlungszeit.
[9] Die Auswertung auf Basis von PTs erfolgte anhand folgender präspezifizierten MedDRA-Begriffen:
- Hyperparathyroidism
- Hyperparathyroidism secondary
- Blood parathyroid hormone increased
[10] Hyperphosphatämie basierend auf Laborkriterien zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen Studienbeginn und Studienende.

(Anhaltspunkt) sowie für „Patienten mit Hyperkalzämie“ in der Auswertung nach Laborkriterien gesehen (Hinweis).

Unter Berücksichtigung dieser Einschränkungen ergibt sich für PA21 ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen auf der Ebene der Teilpopulation A2.

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).

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.

Ist für PA21 (Intervention) zur Kontrolle des Serumphosphatspiegels bei der Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialyse oder Peritonealdialyse im Rahmen eines umfassenden therapeutischen Ansatzes, der Kalziumergänzungsmittel, 1,25-dihydroxy Vitamin D3 oder eines seiner Analoga oder Kalzimimetika umfassen kann, um die Entwicklung renaler Knochenerkrankungen zu kontrollieren (Patientenpopulation), basierend auf Daten aus randomisierten kontrollierten klinischen Studien (Studientypen) im Vergleich zu Sevelamer HCl oder Sevelamerkarbonat (zweckmäßige Vergleichstherapie aus Sicht von Fresenius Medical Care Deutschland GmbH) für folgende Endpunkte ein Zusatznutzen nachweisbar:

<u>Endpunkte zur Bewertung der Wirksamkeit</u>

- Mortalität
  - Gesamtmortalität
- Morbidität
  - Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis
    - Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis (event)

        - Patienten mit kardialen Störungen (disorder)
        - Patienten mit vaskulären Störungen (disorder)
    - Patienten mit Störungen des Nervensystems
    - Patienten mit symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Fraktur
    - Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie (PT, FAS, SAF)
    - Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie (Laborwerte, FAS, SAF)
    - Patienten mit anhaltender Hyperkalzämie (FAS, SAF)
    - Patienten mit hyperkalzämischer Krise (FAS, SAF)
- Compliance (70-120 %, 80-120 %)
- Veränderungen im Serumphosphatspiegel
- Veränderungen im Serumkalziumspiegel
- Patienten mit Hospitalisierung
- Lebensqualität
    - Gesundheitsbezogene Lebensqualität: SF-36
        - Summe der physischen Komponenten (PCS)
        - Summe der mentalen Komponenten (MSC)
    - Tablettenlast ("pill burden")

<u>Sicherheit</u>

- Patienten mit unerwünschtem Ereignis (UE)
- Patienten mit schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis (SUE)
- Patienten mit Therapieabbruch wegen UE
- Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad
    - Milde UE
    - Moderate UE
    - Schwere UE
- Patienten mit metabolischer Azidose
- Patienten mit Hyperphosphatämie (PT)
- Patienten mit Hyperphosphatämie (Laborwerte)
- Patienten mit anhaltender Hyperphosphatämie
- Patienten mit Hypophosphatämie (PT)
- Patienten mit Hypophosphatämie (Laborwerte)

- Patienten mit anhaltender Hypophosphatämie
- Patienten mit Hypokalzämie (PT)
- Patienten mit Hypokalzämie (Laborwerte)
- Patienten mit Hyperparathyreoidismus (PT)
- Patienten mit Hyperparathyreoidismus (Laborwerte)
- Patienten mit Diarrhö getrennt nach Schweregrad
    - Milde Diarrhö
    - Moderate Diarrhö
    - Schwere Diarrhö
- Patienten mit gastrointestinalen Störungen
    - Übelkeit
    - Übelkeit (SUE)
    - Erbrechen
    - Erbrechen (SUE)
    - Verringerter Appetit
    - Verringerter Appetit (SUE)
    - Obstipation
    - Obstipation (SUE)
    - Patienten mit gastrointestinalen Störungen (SUE)
- Patienten mit gastrointestinalen Blutungen
- Patienten mit Hyperkaliämie
- Patienten mit Anämie
    - Patienten mit Anämie
    - Patienten mit Anämie (SUE)

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 erfolgen, während ein Kongressabstract 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.

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

E1	Patientenpopulation (Indikation)	Entsprechend der Zulassung: „Velphoro wird bei Erwachsenen mit chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialyse oder Peritonealdialyse zur Kontrolle des Serumphosphatspiegels angewendet. Velphoro sollte im Rahmen eines umfassenden therapeutischen Ansatzes angewendet werden, der ein Kalziumergänzungsmittel, 1,25-dihydoxy Vitamin D3 oder eines seiner Analoga oder Kalzimimetika umfassen könnte, um die Entwicklung renaler Knochenerkrankungen zu kontrollieren.“ [Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma 2014]
E2	Intervention	PA21 (Velphoro) laut Zulassung.
E3	Vergleichstherapie	Kalziumhaltige Phosphatbinder oder kalziumfreie Phosphatbinder wie Sevelamer (Sevelamerhydrochlorid, Sevelamerkarbonat) oder Lanthankarbonat. Unter kalziumhaltige Phosphatbinder fallen dabei auch Phosphatbinder, die neben kalziumhaltigen zusätzlich magnesiumhaltige phosphatbindende Wirkstoffe enthalten.

E4	Endpunkte	<u>Wirksamkeit</u>
		• Mortalität
		  ○ Gesamtmortalität
		• Morbidität
		  ○ Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis
		  • Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis (event)
		  • Patienten mit kardialen Störungen (disorder)
		  • Patienten mit vaskulären Störungen (disorder)
		  ○ Patienten mit Störungen des Nervensystems
		  ○ Patienten mit symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Fraktur

		○ Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie (PT, FAS, SAF) ○ Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie (Laborwerte, FAS, SAF) ○ Patienten mit anhaltender Hyperkalzämie (FAS, SAF) ○ Patienten mit hyperkalzämischer Krise (FAS, SAF) • Compliance (70-120 %, 80-120 %) • Veränderungen im Serumphosphatspiegel • Veränderungen im Serumkalziumspiegel • Patienten mit Hospitalisierung • Lebensqualität ○ Gesundheitsbezogene Lebensqualität: SF-36 • Summe der physischen Komponenten (PCS) • Summe der mentalen Komponenten (MSC) ○ Tablettenlast ("pill burden") <u>Sicherheit</u> • Patienten mit unerwünschtem Ereignis (UE) • Patienten mit schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis (SUE) • Patienten mit Therapieabbruch wegen UE • Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad ○ Milde UE ○ Moderate UE ○ Schwere UE • Patienten mit metabolischer Azidose • Patienten mit Hyperphosphatämie (PT) • Patienten mit Hyperphosphatämie (Laborwerte) • Patienten mit anhaltender Hyperphosphatämie • Patienten mit Hypophosphatämie (PT) • Patienten mit Hypophosphatämie (Laborwerte) • Patienten mit anhaltender Hypophosphatämie • Patienten mit Hypokalzämie (PT) • Patienten mit Hypokalzämie (Laborwerte) • Patienten mit Hyperparathyreoidismus (PT) • Patienten mit Hyperparathyreoidismus (Laborwerte) • Patienten mit Diarrhö getrennt nach Schweregrad ○ Milde Diarrhö

		○ Moderate Diarrhö ○ Schwere Diarrhö • Patienten mit gastrointestinalen Störungen ○ Übelkeit ○ Übelkeit (SUE) ○ Erbrechen ○ Erbrechen (SUE) ○ Verringerter Appetit ○ Verringerter Appetit (SUE) ○ Obstipation ○ Obstipation (SUE) ○ Patienten mit gastrointestinalen Störungen (SUE) • Patienten mit gastrointestinalen Blutungen • Patienten mit Hyperkaliämie • Patienten mit Anämie ○ Patienten mit Anämie ○ Patienten mit Anämie (SUE)
E5	Studientyp (Design)	Randomisierte, kontrollierte klinische Studien
E6	Studiendauer	Keine Einschränkungen
E7	Sprache	Keine Einschränkung
E8	Vollpublikation verfügbar	Ja (Studienbericht, Vollpublikation oder ausreichende Informationen aus Studienregister)
Der Ausschluss erfolgt aufgrund der Verletzung der Einschlusskriterien.		

Population:

Die Population wurde entsprechend der Zulassung von PA21 (Velphoro) gewählt: „Velphoro wird bei Erwachsenen mit chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialyse oder Peritonealdialyse zur Kontrolle des Serumphosphatspiegels angewendet. Velphoro sollte im Rahmen eines umfassenden therapeutischen Ansatzes angewendet werden, der ein Kalziumergänzungsmittel, 1,25-dihydoxy Vitamin D3 oder eines seiner Analoga oder Kalzimimetika umfassen könnte, um die Entwicklung renaler Knochenerkrankungen zu kontrollieren." [Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma 2014]

Entsprechend den Vorgaben des IQWiG im Methodenpapier 4.1 [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWIG) 2013a] wurden für den Anteil der Zielpopulation an der Studienpopulation folgende Kriterien zugrunde gelegt: „Für das Einschlusskriterium bezüglich Population reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der in der Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten dieses Kriterium erfüllt ist. Liegen für solche Studien entsprechende Subgruppenanalysen vor, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen das Einschlusskriterium bezüglich Population bei weniger als 80 % der in der Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erfüllt ist, werden nur dann eingeschlossen, wenn entsprechende Subgruppenanalysen vorliegen oder wenn hinreichend sicher plausibel oder nachgewiesen ist, dass die in dieser Studie gewonnenen Ergebnisse auf die Zielpopulation der systematischen Übersicht anwendbar sind…)." [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWIG) 2013a]

Intervention:

Die zu untersuchende Intervention ist Sucroferric Oxyhydroxide (Velphoro; intern als PA21 bezeichnet), ein Phosphatbinder, der zur Kontrolle des Phosphatspiegels bei erwachsenen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialyse oder Peritonealdialyse angewendet wird. Dabei sollte Sucroferric Oxyhydroxide (Velphoro) im Rahmen eines umfassenden therapeutischen Ansatzes angewendet werden, der ein Kalziumergänzungsmittel, 1,25-dihydoxy Vitamin D3 oder eines seiner Analoga oder Kalzimimetika umfassen kann, um die Entwicklung renaler Knochenerkrankungen zu kontrollieren. [Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma 2014]

Vergleichstherapie:

Entsprechend der Vorgaben des IQWiG im Methodenpapier 4.1 [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWIG) 2013a], wurden für den Anteil der Patienten mit Behandlung durch die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) an der Studienpopulation folgende Kriterien zugrunde gelegt: „Ebenfalls eingeschlossen werden Studien, die zu mindestens 80% das Einschlusskriterium bezüglich Prüfintervention (Interventionsgruppe der Studie) erfüllen und zu mindestens 80 % das Einschlusskriterium bezüglich Vergleichsintervention (Vergleichsgruppe der Studie). Ist in einer Studie eines der beiden Kriterien verletzt, wird die Studie aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen." [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWIG) 2013a]

Endpunkte:

Endpunkte zur Bewertung der Wirksamkeit

- Mortalität
  - Gesamtmortalität
- Morbidität
  - Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis
    - Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis (event)
    - Patienten mit kardialen Störungen (disorder)
    - Patienten mit vaskulären Störungen (disorder)
  - Patienten mit Störungen des Nervensystems
  - Patienten mit symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Fraktur
  - Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie (PT, FAS, SAF)
  - Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie (Laborwerte, FAS, SAF)
  - Patienten mit anhaltender Hyperkalzämie (FAS, SAF)
  - Patienten mit hyperkalzämischer Krise (FAS, SAF)
- Compliance (70-120 %, 80-120 %)
- Veränderungen im Serumphosphatspiegel
- Veränderungen im Serumkalziumspiegel
- Patienten mit Hospitalisierung
- Lebensqualität
  - Gesundheitsbezogene Lebensqualität: SF-36
    - Summe der physischen Komponenten (PCS)
    - Summe der mentalen Komponenten (MSC)
  - Tablettenlast ("pill burden")

Sicherheit

- Patienten mit unerwünschtem Ereignis (UE)
- Patienten mit schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis (SUE)
- Patienten mit Therapieabbruch wegen UE
- Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad

  - Milde UE
  - Moderate UE
  - Schwere UE
- Patienten mit metabolischer Azidose
- Patienten mit Hyperphosphatämie (PT)
- Patienten mit Hyperphosphatämie (Laborwerte)
- Patienten mit anhaltender Hyperphosphatämie
- Patienten mit Hypophosphatämie (PT)
- Patienten mit Hypophosphatämie (Laborwerte)
- Patienten mit anhaltender Hypophosphatämie
- Patienten mit Hypokalzämie (PT)
- Patienten mit Hypokalzämie (Laborwerte)
- Patienten mit Hyperparathyreoidismus (PT)
- Patienten mit Hyperparathyreoidismus (Laborwerte)
- Patienten mit Diarrhö getrennt nach Schweregrad
  - Milde Diarrhö
  - Moderate Diarrhö
  - Schwere Diarrhö
- Patienten mit gastrointestinalen Störungen
  - Übelkeit
  - Übelkeit (SUE)
  - Erbrechen
  - Erbrechen (SUE)
  - Verringerter Appetit
  - Verringerter Appetit (SUE)
  - Obstipation
  - Obstipation (SUE)
  - Patienten mit gastrointestinalen Störungen (SUE)
- Patienten mit gastrointestinalen Blutungen
- Patienten mit Hyperkaliämie
- Patienten mit Anämie

- Patienten mit Anämie
- Patienten mit Anämie (SUE))

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 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 4.1.1, 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 0) 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 und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

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

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

Die bibliographische Literaturrecherche nach RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde in folgenden Datenbanken durchgeführt:

- Medline
- Embase
- Embase Alert
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)

Für jede Datenbank wurde auf Basis der datenbankspezifischen Suchsyntax ein separater, auf die jeweilige Datenbank und Suchoberfläche zugeschnittener Suchalgorithmus entwickelt. Dieser basierte für die Datenbanken Medline, Embase und Embase Alert auf zwei Blöcken (Intervention und Studientyp). Für die Datenbank Cochrane Central Register of Controlled

Trials wurde die Suche nach den Vorgaben des G-BA auf einem Block (Intervention) aufgebaut. Die Datenbanken Medline, Embase und Embase Alert wurden über die Suchoberfläche von ProQuest Dialog abgefragt (http://search.proquest.com/professional/advanced), die Datenbank Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials) über die Suchoberfläche der Cochrane Library des Wiley Verlages (The Cochrane Library: http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced). Die verwendete Suchsyntax und Suchalgorithmen, sowie die sich daraus ergebenden Trefferzahlen sind in Anhang 4-A detailliert aufgelistet. Die bibliographische Literaturrecherche nach RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 25.07.2014 für alle Datenbanken durchgeführt. Es wurden keine Sprach- oder Jahreseinschränkungen vorgenommen.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

Eine Suche in Studienregistern 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 0) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern 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 clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: http://apps.who.int/trialsearch/) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern 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.

<u>Suche nach RCT mit dem zu bewertendem Arzneimittel</u>

In einer systematischen Suche wurden die Studienregister clinicaltrials.gov, International Clinical Trials Registry Platform, EU Clinical Trials Register sowie Klinische Prüfungen PharmNet.Bund durchsucht. Die Suchstrategie richtete sich nach der Syntax und den Optionen der jeweiligen Suchoberfläche. Pro Register wurde mit den folgenden Suchbegriffen nach klinischen Studien gesucht: "PA21" OR "PA 21" OR "PA-21" OR

Velphoro OR Zyphorel OR "sucroferric oxyhydroxide" OR "polynuclear iron(III) oxyhydroxide" OR "polynuclear iron(III)-oxyhydroxide" OR "Eisen(III)-oxyhydroxid". Die Suche in den Studienregistern erfolgte am 05.08.2014 für das ICTRP und am 25.07.2014 für alle weiteren Register. Es wurde keine zeitliche Einschränkung der Suche vorgenommen.

Die detaillierte Suchstrategie findet sich in Anhang 4-B1.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Die Auswahl der Treffer erfolgte analog dem Standardvorgehen bei systematischen Recherchen in folgenden Schritten: Nach Entfernung der Duplikate wurden die angezeigten Treffer anhand der elektronisch verfügbaren Informationen auf offensichtliche Verletzungen der vorab definierten Einschlusskriterien (siehe Tabelle 4-1) untersucht. Treffer, die bereits an dieser Stelle eine eindeutige Verletzung eines oder mehrerer der Einschlusskriterien erkennen ließen, wurden im ersten Selektionsschritt ohne weitere Dokumentation der Gründe für ihre Exklusion ausgeschlossen (Vorselektion). Danach wurden die Volltexte der verbleibenden Treffer erneut anhand der Einschlusskriterien hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Soweit sich in diesem zweiten Selektionsschritt die Notwendigkeit einer Exklusion ergab, wurde die entsprechende Quelle mit Ausschlussgrund dokumentiert.

Die Auswahl wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt. Diskrepanzen zwischen den beiden Reviewern wurden im Konsens gelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

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

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wurde auf Basis der Vorgaben des IQWiG [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWIG) 2013a] und der Verfahrensordnung [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013] für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie und separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt bewertet. Dazu wurden folgende, endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWIG) 2013a]:

A. Endpunktübergreifende Punkte:

- Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz (bei randomisierten Studien)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (Allocation Concealment; bei randomisierten Studien)
- Zeitliche Parallelität der Interventionsgruppen (bei nicht randomisierten Studien)
- Vergleichbarkeit der Interventionsgruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren (bei nicht randomisierten Studien)
- Verblindung der Patienten und behandelnden Personen bzw. weiterbehandelten Personen
- Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

B. Endpunktspezifische Punkte:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Adäquate Umsetzung des Intention-to-Treat-Prinzips
- Ergebnisunabhängige Berichterstattung einzelner Endpunkte

Die Beurteilung des Verzerrungspotenzials wurde durch einen zweiten Reviewer überprüft. Diskrepanzen in der Beurteilung durch die Reviewer wurden durch Diskussion aufgelöst. Das Verzerrungspotenzial wurde jeweils in zwei Kategorien als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft.

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

In einem ersten Schritt wurde das Verzerrungspotenzial gesamthaft pro Studie an Hand der unter A aufgeführten Aspekte als „hoch“ oder „niedrig“ bewertet. Anschließend wurde das

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für jeden Endpunkt separat ebenfalls in den Kategorien „niedrig“ oder „hoch“ bestimmt.

Wurde das Verzerrungspotential bereits auf Studienebene mit „hoch“ beurteilt, wurden die Endpunkte jeweils dennoch neu bewertet.

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.1.1, 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)[11]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[12] bzw. STROBE-Statements[13] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Auf der Basis der Angaben in den Studienberichten bzw. evtl. Publikationen wurden alle Detailinformationen zu Studiendesign, Charakteristika der Studienpopulation sowie der Teilpopulation(en) bei Studienbeginn sowie die Studienergebnisse extrahiert und in den vorgegebenen Tabellen und Modulen des Dossiers dokumentiert. Die vorgegebene Tabelle zu Design und Durchführung der Studie wurde im Anhang des Dossiers nach den CONCORT-Vorgaben für jede Studie separat ausgefüllt. Die Studienergebnisse werden im Abschnitt 4.3 dargestellt.

[11] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[12] 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.
[13] 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 4.1.1 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.

Zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Sucroferric Oxyhydroxide (Velphoro) liegen zwei randomisierte kontrollierte Studien vor: Studie PA-CL-03A, eine Phase II Dosisfindungsstudie mit sechswöchiger Behandlungszeit, sowie eine über ein Jahr laufende Phase III Studie, die aus zwei Teilen bestand, PA-CL-05A (Teil 1), sowie PA-CL-05B (Teil 2).

Zur Charakterisierung der Patientengruppen wurden folgende Parameter separat pro Behandlungsgruppe dargestellt:

- Studie PA-CL-03A:
  - Alter [Jahre]
  - Geschlecht [Anzahl; %]
  - Rasse [Anzahl, %]
  - Größe [cm]
  - Gewicht [kg]
  - BMI [kg / m^2]
  - Grund für CKD [Anzahl, %]
  - Dauer der CKD [Monate].
- Studie PA-CL-05A/B:
  - Alter [Jahre]
  - Geschlecht [Anzahl; %]

- Rasse [Anzahl; %]
- Ethnizität [Anzahl; %]
- Größe [cm]
- Gewicht [kg]
- BMI [kg / m^2]
- Dialysetyp (HD / PD) [Anzahl; %]
- Zeit seit erster Dialyse [Monate]
- Grund der ESRD [Anzahl; %]
- Zeit seit Anfang der ESRD [Monate].

Die für Studie PA-CL-03A dargestellten Baselinecharakteristika basieren auf den im Studienbericht dargestellten Parametern. Zusätzlich zu den hier genannten Parametern, werden im Studienbericht zusätzlich noch Angaben zu weiteren Erkrankungen in der Vorgeschichte der Studienpatienten berichtet, die im Zusammenhang mit der CKD relevant sind. Außerdem wird über die medikamentöse Vorbehandlung von Patienten, sowie die medikamentöse Behandlung der Patienten zusätzlich zur Phosphatbindertherapie während der Studie berichtet.

Die für Studie PA-CL-05A/05B dargestellten Baselinecharakteristika basieren wiederum auf den im Studienbericht dargestellten Parametern. Zusätzlich wird im Studienbericht über die Parameter berichtet, die bereits im Zusammenhang mit Studie PA-CL-03A genannt wurden, sowie über die Zeit seit erster Dialyse, Baseline Dialyseparameter (Kt / V Werte), den Anteil Patienten mit Nierentransplantation und Parathyreoidektomie, über die frühere Behandlung mit Phosphatbindern und separat über die Behandlung mit Eisenpräparaten während der Studiendauer. Die in Studie PA-CL-05A/05B im Vergleich zur Studie PA-CL-03A ausführlichere Dokumentation der Baselinecharakteristika der Patienten spiegelt wider, dass es sich bei Studie PA-CL-05A/05B um eine Phase III Studie handelt, in die eine größere Anzahl Patienten eingeschlossen war als in die Phase II Dosisfindungsstudie PA-CL-03A, bei der auch keine Subgruppenanalysen vorgesehen waren. Für Studie PA-CL-03A wird im Gegensatz zur Studie PA-CL-05A/05B der Dialysetyp (Hämo-, bzw. Peritonealdialyse) nicht separat berichtet, da in Studie PA-CL-03A nur mit Hämodialyse behandelte Patienten eingeschlossen waren.

Die in den Studienprotokollen der eingeschlossenen Studien PA-CL-03A, PA-CL-05A sowie PA-CL-05A/B festgelegten Wirksamkeitsendpunkte orientierten sich aufgrund der Indikation von Sucroferric Oxyhydroxide , einem Phosphatsenker, hauptsächlich an Laborparametern, wie z. B. dem Phosphatspiegel sowie dem damit zusammenhängenden Kalzium- und iPTH-Spiegel (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Diese Endpunkte werden vom G-BA jedoch nicht als patientenrelevant angesehen. [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014a, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014b] Die im vorliegenden Dossier dargestellten Endpunkte orientieren sich daher sowohl

an den Endpunkten, welche im Rahmen der Nutzenbewertung von Colestilan und im Zuge des Beratungsgesprächs mit dem G-BA zu Sucroferric Oxyhydroxide am 16.07.2014 als patientenrelevant erachtet wurden, als auch an Endpunkten, die nach Ansicht der Fresenius Medical Care im Zusammenhang mit der Nutzenbewertung von Sucroferric Oxyhydroxide als patientenrelevant erachtet werden. [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014a, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013b] Für diese Endpunkte wird davon ausgegangen, dass die Patientenrelevanz bereits durch den G-BA anerkannt ist und die Notwendigkeit einer weiteren Begründung damit entfällt. Für alle anderen Endpunkte wird die Patientenrelevanz separat dargestellt. Die Operationalisierung und Ergebnisse zu diesen Endpunkten werden detailliert in gesonderten Abschnitten beschrieben (sh. Abschnitt 4.3.1.3).

Wirksamkeitsendpunkte

Die im Zusammenhang mit der Colestilan Bewertung vom G-BA bereits als patientenrelevant erachteten Wirksamkeitsendpunkte, die in diesem Dossier dargestellt werden sind:

- Mortalität (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1)
  - Gesamtmortalität
- Morbidität (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2)
  - Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis
    - Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis (event)
    - Patienten mit kardialen Störungen (disorder)
    - Patienten mit vaskulären Störungen (disorder)
  - Patienten mit Störungen des Nervensystems
  - Patienten mit symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Fraktur
  - Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie
  - Patienten mit hyperkalzämischer Krise
  - Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)

Zusätzlich werden folgende Endpunkte dargestellt, deren Auswertung vom G-BA im Beratungsgespräch am 16.07.2014 gefordert wurde [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014a]:

- Hospitalisierung

Weiterhin werden folgende Endpunkte dargestellt, welche von Fresenius Medical Care Deutschland GmbH ebenfalls als patientenrelevant erachtet werden:

- Compliance definiert als Einnahme von
  - 70-120% der vorgesehenen Pillenmenge (Definition 1) und

- 80-120% der vorgesehenen Pillenmenge (Definition 2).

- Veränderungen im Serumphosphatspiegel
- Veränderungen im Serumkalziumspiegel
- Tablettenlast ("pill burden")

Patientenrelevanz der zusätzlich dargestellten Endpunkte

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)[14]

Der SF-36 ist ein generisches Messinstrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Er erfasst 8 Dimensionen aus den Bereichen „körperliche Gesundheit“ und „psychische Gesundheit“: körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden. Es liegen verschiedene Publikationen zur Validität vor. [Brazier 1993, Sullivan 1995] Gute Übereinstimmungen des SF 36 wurde bezüglich der Diskriminierung zwischen verschiedenen medizinischen Konditionen (z.B. Low back pain, Verdacht auf peptisches Ulkus, venöse Varizen) berichtet. [Garratt 1993] Gutes Ansprechen des Instruments auf eine veränderte klinische Kondition wurde auch von Garratt (1994) und Ruta [Ruta 1994] berichtet. Insgesamt wurde der SF 36 somit als valides Instrument zur Abbildungen von Veränderungen des Gesundheitszustandes bei Dialysepatienten bewertet.

Therapietreue (Compliance) und Tablettenlast

Im Zusammenhang mit der Lebensqualität dialysepflichtiger Patienten sind, nach Ansicht von Fresenius Medical Care Deutschland, die Therapietreue (Compliance), sowie, damit zusammenhängend, die Tablettenlast patientenrelevant. Die Tablettenlast dialysepflichtiger Patienten ist allgemein hoch, woran Phosphatbinder daran einen großen Anteil haben: 40 % einer mehrheitlich mit Kalziumkarbonat und Sevelamerhydrochlorid behandelten australischen Patientengruppe nahmen weniger als 10 phosphatbindende Tabletten pro Tag, 33 % zwischen 10 und 15 und 28 % sogar mehr als 15 phosphatbindende Tabletten pro Tag. [Toussaint 2011] Eine US Studie zeigte, dass Phosphatbinder für 49 % der pro Tag eingenommenen Tabletten bei mehrheitlich mit Sevelamer HCl und kalziumbasierten Phosphatbindern behandelten Patienten verantwortlich waren. [Chiu 2009] Insgesamt nahmen diese Patienten pro Tag im Median 19 Tabletten zu sich, davon 9 orale Phosphatbinder. 62 % der Patienten dieser Studie nahmen die ihnen verordneten Phosphatbinder nicht wie verordnet ein. [Chiu 2009]

Um die Tablettenlast dialysepflichtiger Patienten einzuordnen, dient ein Vergleich mit anderen chronischen Erkrankungen: Diabetespatienten nehmen durchschnittlich 2 - 4

[14] Die Patientenrelevanz der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist zwar vom G-BA anerkannt, wurde aber mangels Daten in der Nutzenbewertung für Colestilan nicht spezifisch thematisiert. Im Beratungsgespräch für Velphoro am 16.07.2014 wurde vom G-BA spezifisch im Zusammenhang mit dem SF-36 Instrument die Bitte geäußert, die Patientenrelevanz und Validität der verwendeten Endpunkte bzw. Messinstrumente auch für den SF-36 im Dossier darzustellen.

Tabletten täglich zu sich, Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz 10 - 11 Tabletten. Die tägliche Tablettenlast dialysepflichtiger Patienten ist der von AIDS-Patienten vergleichbar, die durchschnittlich bei den Regimen „weniger als 20 Tabletten“ zu sich nehmen. [Chiu 2009]

Die Therapietreue hinsichtlich der verordneten Phosphatbinder ist in diesem Patientenkollektiv allgemein niedrig: Eine systematische Übersichtsarbeit zeigte, dass durchschnittlich 51 % (Spanne 22 - 74 %) der Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz ihre Phosphatbinder nicht wie verordnet einnahmen. [Karamanidou 2008] Die relativ große Spanne resultiert aus unterschiedlichen Definitionen und Erhebungsmethoden.

Dabei zeigen Untersuchungen eine negative Assoziation zwischen Anstieg der Tablettenlast und Compliance bzw. Kontrolle des Phosphatspiegels:

- Eine multizentrische US Beobachtungsstudie mit 233 Patienten, die den Zusammenhang zwischen täglicher Tablettenlast und der Therapietreue und dem Phosphatspiegel bei chronischen Dialysepatienten untersuchte, zeigte einen statistisch signifikanten negativen Zusammenhang zwischen dem Einhalten der vorgeschriebenen Phosphatbindereinnahme und der Tablettenlast durch Phosphatbinder ($r = -0,19$; $p = 0,006$). [Chiu 2009] Dieser Zusammenhang war nicht linear: die Therapietreue sank, wenn die tägliche Tablettenlast durch Phosphatbinder 12 Tabletten pro Tag überstieg. Die Studie zeigte ebenfalls einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Serumphosphatspiegel und Tablettenlast durch Phosphatbinder ($r = 0,16$; $p = 0,01$).
- Eine weitere US Beobachtungsstudie mit 8.616 Patienten zeigte ebenfalls, dass die Therapietreue bei Phosphatbindern negativ mit einer erhöhten Tablettenlast und einem höheren Serumphosphatspiegel assoziiert war. [Wang 2013] Ein positiver Zusammenhang wurde hingegen zwischen der Therapietreue und der Anzahl Patienten festgestellt, die den Zielphosphatspiegel erreichten.
- Eine 17-wöchige, in Belgien und den Niederlanden durchgeführte, Interventionsstudie verglich eine multifaktorielle Intervention (Patientenaufklärung und Counseling) bei 41 Patienten mit den Daten historischer Kontrollen, um zu untersuchen, ob diese Intervention die Therapietreue dialysepflichtiger Patienten erhöhen könne. [Van Camp 2011] Ohne die Intervention waren 83 % bzw. 86 % (Interventions- bzw. Kontrollpatienten) therapietreu, bis zum Ende der 13-wöchigen Intervention stieg diese auf 83-94 %. Die Therapietreue der Kontrollpatienten war derweil gleichgeblieben bzw. gesunken (86 - 76 %). Der Phosphatspiegel der Interventionsgruppe sank während des gleichen Zeitraums von 4,9 auf 4,3 mg / dl ($p < 0,001$). Therapietreue und Phosphatspiegel korrelierten negativ ($r = -0,181$; $p < 0,001$).
- Eine spanische Beobachtungsstudie über 121 dialysepflichtige Patienten mit einer durchschnittlichen täglichen Tablettenlast von $18,6 \pm 7,9$ Tabletten (davon 51 % Phosphatbinder), zeigte bei Patienten, die ihre Phosphatbinder nicht wie verordnet einnahmen, eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für Serumphosphatspiegel > 5,5 mg / dl

(Chi^2 4,7; 95% KI [1,07; 6,6]; p = 0,03)[15]. [Arenas 2010] Patienten, die ihre Phosphatbinder wie verordnet einnahmen (N = 95), hatten eine durchschnittliche Tablettenlast aufgrund von Phosphatbindern von 5,4 ± 6,1 Tabletten. Patienten, die ihre Phosphatbinder nicht wie verordnet einnahmen (N = 26), hatten eine durchschnittliche Tablettenlast aufgrund von Phosphatbindern von 14,6 ± 8,2 Tabletten. Dieser Unterschied war statistisch signifikant (p = 0,0001).

Um die Relevanz der aus diesen Studien gewonnenen Erkenntnissen für den deutschen Versorgungskontext zu untersuchen wurden die Patientencharakteristika der hier angeführten Studien zur Patientenrelevanz der Tablettenlast und der Therapietreue mit den entsprechenden Merkmalen der DOPPS Daten und der MNC-Daten aus Deutschland verglichen. [Arenas 2010, Chiu 2009, Karamanidou 2008, Toussaint 2011, Van Camp 2011, Wang 2013]

Die Patienten, die in der Literatur zur Tablettenlast eingeschlossen waren tendenziell jünger zu sein, als die in die DOPPS Studie und die MNC-Medical Netcare Auswertung eingeschlossenen Patienten (Tabelle 4-2). Jedoch war das durchschnittliche Alter der mit Dialyse behandelten deutschen Patienten auch in der Alternspanne der verfügbaren Literatur zur Tablettenlast eingeschlossen. Es ist außerdem nicht ersichtlich, warum Ergebnisse zur Tablettenlast, die anhand eines tendenziell eher etwas jüngeren Patientenkollektiv gewonnen wurden, nicht auch für ein etwas älteres Patientenkollektiv mit einer angenommen höheren Komorbidität und entsprechender medikamentöser Behandlung gelten sollten. Die zur Tablettenlast verfügbaren Studien wiesen einen größeren Anteil an Männern auf, was den Daten zu deutschen Dialysepatienten entspricht. Die herangezogene Literatur zur Tablettenlast beruht auf Daten von Patienten in vielen verschiedenen Ländern, wobei jedoch viele Studien in den USA durchgeführt worden waren. Dadurch bedingt ist die Abstammung des Patientenkollektivs der verfügbaren Studien zur Tablettenlast nicht direkt mit der Abstammung der Mehrheit der Patienten in Deutschland zu vergleichen. Die verfügbaren Studien beziehen sich mehrheitlich auf Hämodialysepatienten, was auch der Behandlungsform der Mehrheit der deutschen Dialysepatienten entspricht. Die zur Tablettenlast verfügbaren Studien schliessen eine grosse Bandbreite von Patienten ein, jedoch sind dies vorwiegend Patienten, die nicht erst seit kurzen dialysiert wurden. Die meisten zur Tablettenlast verfügbaren Studien machten keine Angaben zu renalen Grunderkrankungen und Komorbiditäten, die sich mit den für die deutschen Patienten verfügbaren Angaben aus der DOPPS Studie und der MNC Auswertung vergleichen ließen. Dasselbe gilt für Dialyseparameter (Kt / V) und Begleitmedikamente. Mit Charlson Co-Morbidity Scores von 5,3 bis 8, bzw. durchschnittlich mehr als 2 Komorbiditäten ist jedoch offensichtlich, dass die verfügbaren Studien zur Tablettenlast Patienten mehrheitlich Patienten einschlossen, die, wie auch die deutschen Patienten multimorbid waren. Auf Basis der in den Publikationen verfügbaren Angaben hinsichtlich Patientencharakteristika und Krankheitsschwere der eingeschlossenen Patienten ist nicht ersichtlich, warum die Ergebnisse dieser Studien sich nicht auch auf den deutschen Versorgungskontext anwenden lassen sollten.

[15] Arenas 201selbst bietet keine Begründung für die Auswahl des Schwellenwerts von 5,5 mg / dl. Dieser Wert stellt den oberen Grenzwert der in den K/DOQI Leitlinien von 2004 angegeben Zielspanne dar. (Eknoyan 2003)

Tabelle 4-2: Übersicht über Patientencharakteristika verfügbarere Studien bzgl. Tablettenlast

Publikation	**Arenas 2010 [Arenas 2010]**	**Chiu 2009 [Chiu 2009]**	**Toussaint 2011 [Toussaint 2011]**	**Karamanidou 2008 [Karamanidou 2008]**	**van Camp 2011 [Van Camp 2011]**	**Wang 2013 [Wang 2013]**
Land	Spanien	USA	Australien	verschiedene (mehrheitlich USA)	Belgien & Niederlande	USA
Anzahl eingeschlossene Patienten	121	233	136	verschiedene	257	8616
Dialyseart	HD	HD & PD	HD	ESRD	Chronische Dialyse	HD
Alter in Jahren (Durch-schnitt)	64,8	53	12% < 40; 43% 40-60; 45% >60	verschiedene	67-68	57
Dialyseart	HD	HD & PD	HD	ESRD	Chronische Dialyse	HD
Anteil Männer (%)	63%	58%	54%	verschiedene (überwiegend mehr Männer)	57-71%	52,4%
Anteil Patienten weisser/ kaukasischer Abstammung (%)	mehrheitlich	18%	unklar	verschiedene	Mehrheitlich	22,5%
Anteil Hämodialyse (%)	100%	81%	100%	mehrheitlich	k.A.	100%
Durchschnittl. Zeit seit erster Dialyse (Jahre)	13 Jahre	3 Jahre (Median)	17% < 1 Jahr; 30% 1-3 Jahre; 18% 3-5 Jahre; 35% > 5 Jahre	Mehrheitlich 3 - 6 Jahre	4 Jahre	k.A.
Komorbiditäten	Charlson's Comorbidity Score 8 (Median)	Charlson's Comorbidity Score 5,3	k.A.	k.A.	2,2-2,3 Komorbiditäten	k.A.

Aus Sicht von Fresenius Medical Care Deutschland GmbH ist daher eine Reduktion in der Tablettenlast sowie die damit zusammenhängende Therapietreue (Compliance) in diesem Patientenkollektiv als patientenrelevanter Endpunkt einzustufen. Für die Phase II Studie ist

nur die im Studienprotokoll präspezifizierte Definition der Compliance (80-120 %[16] der geplanten Anzahl Tabletten) dargestellt. Für die Phase II Studie wurden die Daten sowohl für diese Definition, wie auch für die in einer nachträglichen Protokolländerung festgeschriebenen Definition (70-120 % der geplanten Anzahl Tabletten) dargestellt. Der Grund für die nachträgliche Änderung der Definition bestand darin, dass dialysepflichtige Patienten oft Mahlzeiten verpassen, was Auswirkungen auf die zu erwartende Anzahl phosphatsenkender Tabletten hat.

Die vorhandene Evidenz für die Relevanz des Phosphat-, des Kalzium- und des iPTH-Spiegels wurde von Fresenius Medical Care Deutschland GmbH anhand einer systematischen Literaturrecherche eruiert (Methodik und Ergebnisse sh. Abschnitt 4.5.4).

Zusätzlich zu den, für die Bewertung der Sicherheit seitens des G-BA bei der Nutzenbewertung von Colestilan als patientenrelevant eingestuften Endpunkten wurden im vorliegenden Dossier weitere Endpunkte zur Bewertung der Sicherheit ausgewertet, die seitens des G-BA gefordert wurden [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014a]

- Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad (CTCAE)
- UE von besonderem Interesse, jeweils differenziert nach Organsystem (operationalisiert auf der Basis von SOCs nach MedDRA):
    - Patienten mit gastrointestinalen Blutungen
    - Patienten mit Hyperkaliämie
    - Patienten mit Anämie (auch als SUE)
    - Patienten mit Diarrhö getrennt nach Schweregrad
    - Patienten mit Hyperphosphatämie
    - Patienten mit Hypophosphatämie
    - Patienten mit Hypokalzämie
    - Patienten mit Hyperparathyreoidismus

Operationalisierung

Die seitens des G-BA im Zusammenhang mit der Colestilan Bewertung als patientenrelevant erachteten Endpunkte machten für Sucroferric Oxyhydroxide größtenteils eine nachträgliche Auswertung der individuellen Patientendaten erforderlich. Die Operationalisierung dieser nachträglich ausgewerteten Endpunkte orientierte sich an den bei der Nutzenbewertung von Colestilan verwendeten Operationalisierungen. Die restlichen Endpunkte wurden analog der

[16] Die Therapietreue (Compliance) konnte den Wert von 100 % übersteigen, da die Therapietreue auf Basis der Differenz zwischen den alle zwei Wochen zurückgegebenen Anzahl Tabletten und der für denselben Zeitraum geplanten Anzahl Tabletten geschätzt wurde. Die geplante Anzahl Tabletten bezieht sich auf eine Schätzung der während eines bestimmten Zeitraumes einzunehmenden Anzahl Mahlzeiten. Die tatsächlich eingenommenen Mahlzeiten können sowohl hinsichtlich Anzahl, wie auch hinsichtlich ihrer Zusammensetzung von den geplanten Mahlzeiten abweichen. Aus diesem Grund schließt die Definition der Therapietreue (Compliance) hier auch eine vorher festgelegte Unter- bzw. Überschreitung von 100 % der geplanten Anzahl Tabletten ein.

Operationalisierung im Studienbericht ausgewertet. Für Endpunkte, die im Rahmen der Phase III Studie bereits ausgewertet worden waren, nicht aber im Rahmen der Phase II Studie, orientierte sich die Auswertung der Daten der Phase II Studie an der im Studienbericht der Phase III Studie dargestellten Operationalisierung. Wie dies für die einzelnen Endpunkte gehandhabt wurde, ist in den jeweiligen Abschnitten zur Operationalisierung der Endpunkte detailliert beschrieben (siehe Abschnitt 4.3.1.3).

Für einige der Endpunkte, die retrospektiv ausgewertet werden mussten, wurden zwei verschiedene Operationalisierungen verwendet: Zum einen wurden die Ereignisse anhand von Systemorganklassen (SOCs) und zugehörigen PTs identifiziert – zum anderen wurden Schwellenwerte für bestimmte Laborwerte definiert. Dies betraf folgende Endpunkte:

- Patienten mit Hyperkalzämie
- Patienten mit Hyperphosphatämie
- Patienten mit Hypophosphatämie
- Patienten mit Hypokalzämie
- Patienten mit Hyperparathyreoidismus

Für zwei Endpunkte wurden in der Studie PA-CL-03A und in der Studie PA-CL-05A/05B unterschiedliche Operationalisierungen verwendet (Tabelle 4-3).

Tabelle 4-3: Unterschied bei den Operationalisierungen in den Studien PA-CL-03A und PA-CL-05A/05B (inklusive erster Teil der Auswertung PA-CL-05A)

Endpunkt	**Operationalisierung in PA-CL-03A**	**Operationalisierung in PA-CL-05A/05B (PA-CL-05A)**
Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie (nach Laborkriterien), FAS, SAF	Hyperkalzämie auf Basis von Laborwerten (präspezifiziert im 03A CSR): Serumkalziumspiegel von > 2,5 mmol / L (> 10,0 mg / dL) zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen Studienbeginn und Studienende	Hyperkalzämie auf Basis von Laborwerten (präspezifiziert im CSR): Serumkalziumspiegel von > 2,75 mmol / L (> 11,0 mg / dL) zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen Studienbeginn und Studienende
Patienten mit Hypophosphatämie (nach Laborkriterien)	Serumphosphatspiegel trotz angemessener Dosisanpassungen zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen Studienbeginn und Studienende < 1,13 mmol / L war.	Serumphosphatspiegel trotz angemessener Dosisanpassungen zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen Studienbeginn und Studienende < 0,807 mmol / L (< 2,5 mg / dL) war
CSR = Clinical Study Report SAF = Safety Set FAS = Full Analysis Set SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis UE= unerwünschtes Ereignis GI = gastrointestinal		

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[17] erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt

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

werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[18] 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 des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität[19] erfolgen. Ist die Heterogenität der StudienErgebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt. Wesentlicher Grund hierfür sind die Unterschiede in der Behandlung der Patienten in den randomisierten kontrollierten Studien PA-CL-03A und PA-CL-05A/05B: Während Patienten in der Phase-II Studie PA-CL-03A eine fixe Dosis verabreicht bekamen, wurden Patienten in der Phase III Studie PA-CL-05A/05B mit einer individuell titrierten Dosis behandelt.

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.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

[18] *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.*
[19] *Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.*

Folgende Sensitivitätsanalysen wurden im Rahmen der Studie PA-CL-03A durchgeführt:

- ANCOVA-Modell zur Veränderung des Serumphosphatspiegel von Baseline bis Studienende mit den Kovariablen Serumphosphatspiegel und Region.

- Ein zusätzliches Modell wurde erstellt, um die Interaktion mit den unterschiedlichen Dosierungen und der Region zu untersuchen.

Für Studie PA-CL-05A/B wurden folgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt:

- Mixed-Effect Model Repeated Measure (MMRM) / Missing at Random (MAR) Modell in Studie PA-CL-05A bezüglich der Veränderung im Serumphosphatspiegel bei der PA21- im Vergleich mit der Sevelamer-Gruppe.

- ANCOVA-Modell zur Veränderung des Serumphosphatspiegel von Baseline bis Woche 12 mit der Kovariable „Baseline Serumphosphatspiegel“

- ANCOVA-OC (Observed Cases)-Modell der Veränderung des Serumphosphat-spiegels in Woche 27 im Vergleich zu Woche 24 mit den Kovariablen „Baseline Serumphosphatspiegel“ und „Region“ (diese Analyse bezieht sich auf Phase 2 des ersten Teils der Studie PA-CL-05A/05B, PA-CL-05A, die aufgrund der falschen Vergleichstherapie („*low* dose Therapie unterhalb der Zulassung“) für die Nutzenbewertung von PA21 im Vergleich zu Sevelamer nicht relevant war)

Die Sensitivitätsanalysen wurden aus verschiedenen Gründen durchgeführt: In der Studie PA-CL-05A/05B, zum Beispiel, wurde eine Sensitivitätsanalyse im Bezug auf die sekundäre Wirksamkeitsanalyse von PA-CL-05A in Woche 12 durchgeführt (Nicht-Unterlegensheitsanalyse). Dabei wurde eine modifizierte PPS Analyse verwendet, d.h. es wurden Daten verwendet, die nach dem „Database Lock“ des ersten Teils der Studie (PA-CL-05A) während des zweiten Teils der Studie erhoben worden war (PA-CL-05B). Die meisten anderen Sensitivitätsanalysen wurden durchgeführt, um die Ergebnisse der Primäranalyse zu bestätigen, z.B. indem statt der LOCF Methode nur tatsächlich beobachtete Fälle für die Sensitivitätsanalyse verwendet wurden.

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.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

PA-CL-03A:

In der Dosisfindungsstudie PA-CL-03A waren keine Subgruppen präspezifiziert. [Vifor Pharma 2012a]

PA-CL-05A / PA-CL-05A/05B:

Zu dieser Phase III Studie liegen zwei Auswertungen vor. Die Studie bestand aus zwei zeitlich aufeinander folgenden Teilen und demzufolge zwei verschiedenen Erhebungszeitpunkten. Ausgewertet wurde die Studie PA-CL-05A (Teil 1 der Studie) sowie als gepoolte Analyse die Studie PA-CL-05A zusammen mit dem zweiten Teil der Studie PA-CL-05b.

<u>PA-CL-05A:</u>

PA-CL-05A bezeichnet die 24 Wochen dauernde erste Phase (erster Erhebungszeitpunkt) der randomisierten kontrollierten Studie PA-CL-05A/05B (für die detaillierte Beschreibung sh. Abschnitt 4.3.1.2.1). Hierfür waren folgende Subgruppenanalysen für die Wirksamkeitsendpunkte präspezifiziert: [Vifor Pharma 2012b]:

- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Alter (< 65, ≥ 65)
- Dialyse Status (HD, PD)
- Region:
  - EU: Österreich, Belgien, Tschechische Republik, Deutschland, Lettland, Litauen, Polen; Rumänien, Schweden, Schweiz, UK
  - USA
  - Weitere: Kroatien, Russland, Serbien, Südafrika, Ukraine
- Rasse (Schwarz, Weiß, Andere)
- Ethnizität (Hispanisch, Nicht-hispanisch)
- Vorbehandlung mit Sevelamer (ja/nein; im Zeitraum 12 Monate vor Screening)

Für die Sicherheitsendpunkte war eine Subgruppenanalyse nach Dialysetyp (HD, PD) präspezifiziert

PA-CL-05A/B:

Für die integrierte Auswertung der Studie PA-CL-05A/B, zum Studiendesign sh. Abschnitt 4.3.1.2.1, waren folgende Subgruppen gem. CSR präspezifiziert [Vifor Pharma 2013]:

- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Alter (< 65, ≥ 65)
- Dialyse Status (HD, PD)
- Region:
  - EU: Österreich, Belgien, Tschechische Republik, Deutschland, Lettland, Litauen, Polen; Rumänien, Schweden, UK (Schweden schloss keine Patienten ein)
  - USA
  - Weitere: Kroatien, Russland, Serbien, Südafrika, Ukraine
- Rasse (Schwarz, Weiß, Andere)

Die folgenden Subgruppen der Gesamtpopulation wurden für das vorliegende Dossier ausgewertet:

PA-CL-03A

- Altersgruppe
- Geschlecht
- Region

- Rasse
- Begleitmedikation

PA-CL-05A

- Altersgruppe
- Geschlecht
- Dialysetyp
- Vorherige Behandlung mit Sevelamer
- Region
- Rasse
- Ethnizität
- Begleitmedikation

PA-CL-03A/B

- Altersgruppe
- Geschlecht
- Dialysetyp
- Vorherige Behandlung mit Sevelamer
- Region
- Rasse
- Begleitmedikation

Post hoc definierte Subgruppen für die Gesamtpopulation:

Für die Dosisfindungsstudie PA-CL-03A waren keine Subgruppenanalysen vorgesehen, daher waren alle Subgruppen der Studie PA-CL-03A post hoc definiert und durchgeführt (Tabelle 4-4). Die Subgruppen Alter, Geschlecht, Dialysetyp, vorherige Behandlung mit Sevelamer, Region, Rasse und Ethnizität wurden im ersten Teil der Studie PA-CL-05A/05B (PA-CL-05A) a priori definiert. Die Subgruppe Begleitmedikation wurde post hoc definiert. Die Subgruppen Alter, Geschlecht, Dialysetyp, Region und Rasse waren in der integrierten Auswertung (PA-CL-05A/05B) a priori definiert. Die Subgruppen Begleitmedikation und vorherige Behandlung mit Sevelamer wurden post hoc definiert.

In Studie PA-CL-03A waren insgesamt 2 deutsche Patienten eingeschlossen. Die Gesamtpopulation der Studie PA-CL-05A/05B umfasste 18 Patienten. Die Baselinecharakteristika dieser 18 Patienten wurden separat dargestellt (Tabelle 4-22). Es

wurden keine Subgruppenanalysen auf Basis dieser 18 Patienten dargestellt, um für den deutschen Versorgungskontext relevante Zentrumseffekte abzubilden, da diese als statistisch nicht aussagekräftig angesehen werden.

Tabelle 4-4: Übersicht über Planung und Durchführung von Subgruppenanalysen in Studie PA-CL-03A, PA-CL-05A und PA-CL-05A/05B (Gesamtpopulation und Teilpopulation A2)

Subgruppen	**Studie PA-CL-03A**	**Studie PA-CL-05A**	**Studie PA-CL-05A/05B**
Alter (< 65 Jahre; ≥ 65 Jahre)	Post-hoc	A priori	A priori
Geschlecht (männlich / weiblich)	Post-hoc	A priori	A priori
Dialysetyp (HD / PD)	-	A priori	A priori
Region (USA, EU, Rest der Welt)	Post-hoc	A priori	A priori
Rasse (PA-CL-03A: Weiss, / Schwarz / Asiatisch / Andere; PA-CL-05A & 05A/05B: Schwarz / Weiss / Andere)	Post-hoc	A priori	A priori
Ethnizität (Hispanisch / Nicht-hispanisch)	-	A priori	-
Vorherige Behandlung mit Sevelamer (Ja / Nein innerhalb 12 Monate vor Studie)	-	A priori	Post-hoc
Begleitmedikation (Kalzium, Vitamin D3 Analoga, Kalzimimetika; ja / nein)	Post-hoc	Post-hoc	Post-hoc

Im ersten Teil der Studie PA-CL-05A/05B (PA-CL-05A) wurden im Rahmen eines ANCOVA Modells für die Gesamtpopulation noch zusätzlich folgende Parameter untersucht [Vifor Pharma 2012b]:

- Serumphosphatspiegel zum Zeitpunkt der Baselinemessung <7.5mg/dL; ≥7.5mg/dL
- Vergangener Zeitraum seit der ersten Dialyse (Zeitraum über oder unter tatsächlichen medianen Zeitraum seit der ersten Dialyse)
- Vorherige Behandlung mit einem oder mehreren Phosphatbindern
- Hautpgrund für die terminale Niereinsuffizienz (Bluthochdruck, Diabetes, Andere)

Post hoc definierte Teilpopulation und Subgruppenanalysen:

Für das vorliegende Dossier wurde eine **Teilpopulation (A2)** retrospektiv ausgewertet und dargestellt: Diese orientiert sich an der Darstellung aus der Nutzenbewertung zu Colestilan [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013b] und umfasst Patienten, bei denen kalzium- und aluminiumhaltige Phosphatbinder (auch in Kombination) laut Fachinformation kontraindiziert sind (z. B. Hyperkalzämie). Diese Patientengruppe weist am Ende der Auswaschphase eine Hyperkalzämie

(Serumkalziumspiegel ≥ 2,54 mmol / l) und eine Überschreitung des Ca x P Ionenproduktes von 4,5 mmol / l auf.

Entsprechend waren auch alle für die Teilpopulation A2 durchgefhrten Subgruppenanalysen für Studien PA-CL-03A, PA-CL-05A und PA-CL-05A/05B post hoc definiert (Tabelle 4-4).

Für die Teilpopulation A2 der Studie PA-CL-03A wurden folgende Subgruppen retrospektiv ausgewertet und dargestellt:

PA-CL-03A:

- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Alter (< 65, ≥ 65)
- Region:
    - EU: Tschechische Republik, Deutschland, Kroatien, Bulgarien, Polen; Rumänien, Russland, Schweiz
    - USA
- Rasse (Schwarz, Weiß, Andere)
- Begleitmedikation (Patienten, die während der Studiendauer mit folgenden Medikamenten behandelt wurden:
    - Kalzium-Homöostase Medikamente
    - Mineralstoffe (Leukovit ausgeschlossen)
    - Vitamin D und Analoga
    - Cinacalcet
    - Kalzium Acetat und Kalzium Polystyren Sulfonate

Die Subgruppe „vorherige Behandlung mit Sevelamer: ja / nein“ wurde in der Studie PA-CL-03A nicht berichtet.

Die Subgruppe „Dialysetyp“ wurde in der Studie PA-Cl-03A nicht berichtet, da die Studie nur Hämodialysepatienten umfasste-

Die Ergebnisse der deutschen Patienten wurden nicht als separate Subgruppe berichtet, da die Studie insgesamt nur zwei deutsche Patienten einschloß.

Für den vom G-BA geforderten Endpunkt „Patienten mit Hospitalisierung“ wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt, da diese aufgrund der mangelnden Tiefe und Breite der dazu in den Studiendatenbanken verfügbaren Information als nicht aussagekräftig gesehen werden. Ausserdem war dieser Endpunkt im Zusammenhang mit der Nutzenbewertung von Colestilan nicht berücksichtigt worden.

Für die Teilpopulation A2 des ersten Teils der Studie PA-CL-05A/05B (PA-CL-05A) wurden folgende Subgruppen retrospektiv ausgewertet und dargestellt:

PA-CL-05A:

- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Alter (< 65, ≥ 65)
- Dialyse Status (HD, PD)
- Vorherige Behandlung mit Sevelamer: ja / nein (im Zeitraum 12 Monate vor Screening)
- Region:
    - EU: Österreich, Belgien, Tschechische Republik, Deutschland, Lettland, Litauen, Polen; Rumänien, Schweden, UK (Schweden schloss keine Patienten ein)
    - USA
    - Weitere: Kroatien, Russland, Serbien, Südafrika, Ukraine
- Rasse (Schwarz, Weiß, Andere)
- Ethnizität (Hispanisch o. Latino/ Nicht-Hispanisch o. Latino)
- Begleitmedikation (Patienten, die während der Studiendauer mit folgenden Medikamenten behandelt wurden:
    - Kalzium-Homöostase Medikamente
    - Mineralstoffe (Leukovit ausgeschlossen)
    - Vitamin D und Analoga
    - Cinacalcet
    - Kalzium Acetat und Kalzium Polystyren Sulfonate

Für die Teilpopulation A2 der integrierten Auswertung (PA-CL-05A/05B) wurden folgende Subgruppen retrospektiv ausgewertet und dargestellt:

PA-CL-05A/B:

- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Alter (< 65, ≥ 65)
- Dialyse Status (HD, PD)
- Region:

  - EU: Österreich, Belgien, Tschechische Republik, Deutschland, Lettland, Litauen, Polen; Rumänien, Schweden, UK (Schweden schloss keine Patienten ein)
  - USA
  - Weitere: Kroatien, Russland, Serbien, Südafrika, Ukraine
- Rasse (Schwarz, Weiß, Andere)
- Vorherige Behandlung mit Sevelamer: ja / nein (im Zeitraum 12 Monate vor Screening)
- Begleitmedikation (Patienten, die während der Studiendauer mit folgenden Medikamenten behandelt wurden:
    - Kalzium-Homöostase Medikamente
    - Mineralstoffe (Leukovit ausgeschlossen)
    - Vitamin D und Analoga
    - Cinacalcet
    - Kalzium Acetat und Kalzium Polystyren Sulfonate

Die Teilpopulation A2 der Studie PA-CL-05A/05B umfasste 15 deutsche Patienten. Die Baselinecharakteristika dieser 18 Patienten wurden separat dargestellt (Tabelle 4-23). Es wurden keine Subgruppenanalysen auf Basis dieser 15 Patienten dargestellt, um für den deutschen Versorgungskontext relevante Zentrumseffekte abzubilden, da diese als statistisch nicht aussagekräftig angesehen werden.

Für den vom G-BA geforderten Endpunkt „Patienten mit Hospitalisierung“ wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt, da diese aufgrund der mangelnden Tiefe und Breite der dazu in den Studiendatenbanken verfügbaren Information als nicht aussagekräftig gesehen werden. Ausserdem war dieser Endpunkt im Zusammenhang mit der Nutzenbewertung von Colestilan nicht berücksichtigt worden.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich[20]. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“[21], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“[22] oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“[23], sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[24].

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen[25].

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*

[20] *Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess 2005; 9(26): 1-148.*
[21] *Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.*
[22] *Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.*
[23] *Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*
[24] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*
[25] *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.*

- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*

- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*

- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*

- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

Abschnitt 4.1.1 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 0)
– Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Stand 28.07.2014)

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)** [26]	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
PA-CL-03A	Ja	Ja (Vifor Inc.)	abgeschlossen	6 Wochen	Intervention Gruppe 1: PA21 (Zyphorel™) 1,25 g/Tag Intervention Gruppe 2: PA21 5,0 g/Tag Intervention Gruppe 3: PA21 7,5 g/Tag Intervention Gruppe 4: PA21 10,0 g/Tag Intervention Gruppe 5: PA21 12,5 g/Tag Kontrollgruppe: Sevelamer (HCL) (Renagel®) 4,8 g/Tag
PA-CL-05A (Teil 1 der Studie PA-CL-05A/05B)	Ja	Ja (Vifor Inc.)	abgeschlossen	27 Wochen (Phase 1: 24 Wochen; Phase 2: 3 Wochen)	Intervention: PA21 5,0 - 15 g/Tag (individuell titriert) Kontrollgruppe Phase 1: Sevelamerkarbonat (Renvela®) 2,4 - 14,4 g/Tag (individuell titriert) Kontrollgruppe Phase 2: PA21 1,25 g/Tag
PA-CL-05B (Teil 2 der Studie PA-CL-05A/05B)	Ja	Ja (Vifor Inc.)	abgeschlossen	27 Wochen (PA-CL-05A) + 28 Wochen (PA-CL-05B)	Intervention: PA21 5,0 - 15 g/Tag (individuell titriert, Dosis wie W24) Kontrollgruppe Phase 1 & Verlängerung PA-CL-05B: Sevelamerkarbonat (Renvela®) 2,4 - 14,4 g/Tag (individuell titriert, Dosis wie W24)
PA 1201	Ja	Nein (Kissei Pharma-ceutical Co., Ltd.)	abgeschlossen	6 Wochen	Intervention Gruppe 1: PA21 3,75 g/Tag Intervention Gruppe 2: PA21 7,5 g/Tag Intervention Gruppe 3: PA21 11,25 g/Tag Intervention Gruppe 4: PA21 15 g/Tag Kontrollgruppe: Placebo

[26] Für Studien, für die Vifor Inc. Sponsor war wurde hier ebenfalls mit „ja“ geantwortet, da die vollen Studienberichte zu den von Vifor Inc. gesponsorten Studien zur Verfügung stehen. Für Studien, die von Kissei Pharmaceutical Co., Ltd. gesponsort wurden, stehen nur englische Synopsen der original japanischen Studienberichte zur Verfügung.

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)** [26]	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
PA 1301	Nein (EMA)	Nein (Kissei Pharma-ceutical Co., Ltd.)	Abgeschlossen, Ergebnisse noch nicht verfügbar (Englische Synopse des japanischen CSR des Lizenz-partners Kissei verfügbar; Finale Englische Version des CSR erst nach Einreichung des japanischen Zulassungs-antrags verfügbar, der fürs 4. Quartal 2014/ 1. Quartal 2015 geplant ist)	12 Wochen	Intervention: PA21 750 mg - 3 g / Tag Kontrollgruppe: Sevelamer(HCL) 3 - 9 g/ Tag; Unter Verwendung von PA21 Tabletten mit Wirkstärke 250 mg

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 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.

Gelistet sind alle randomisierten, kontrollierten Studien, die ganz oder teilweise innerhalb des für dieses Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden und im Common Technical Document (Abschnitt 5.3.5) aufgeführt sind. Zusätzlich sind alle randomisierten, kontrollierten Studien in dem in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiet aufgeführt, für die der japanische Lizenzpartner Kissei Pharmaceutical Co., Ltd. Sponsor ist. (Stand 29.07.2014)

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
PA 1201	Vergleichstherapie (Placebo) entspricht nicht der nach den Kriterien des G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sevelamer (HCl)).
PA 1301	Abgeschlossen, aber Daten noch nicht verfügbar (Englische Synopse des japanischen CSR des Lizenzpartners Kissei verfügbar; Finale Englische Version des CSR erst nach Einreichung des japanischen Zulassungsantrags verfügbar, der fürs 4. Quartal 2014/ 1. Quartal 2015 geplant ist)

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

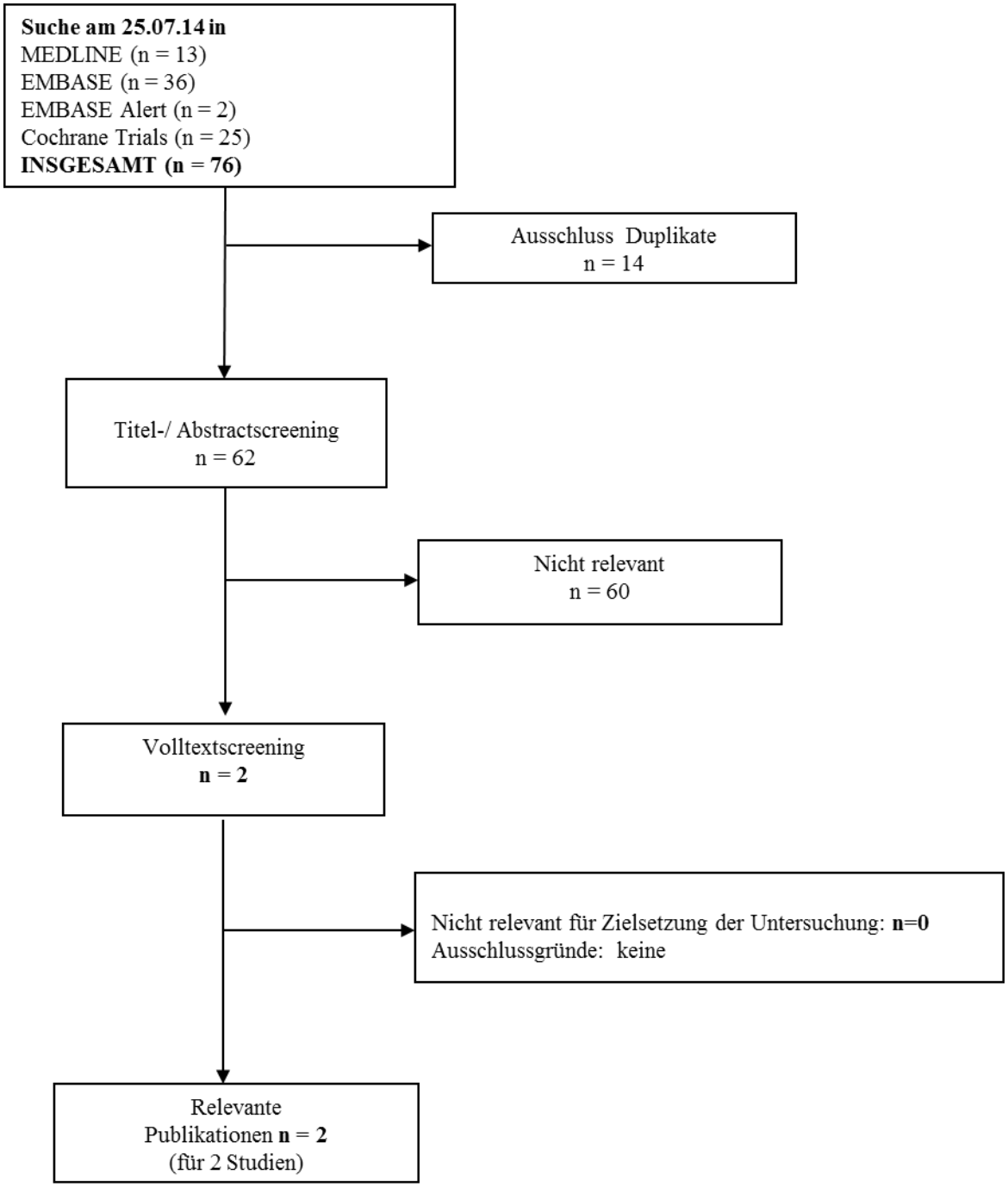


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Am 25. Juli 2014 wurde eine bibliographische Suche nach Publikationen zu Studien in den Datenbanken MEDLINE®, EMBASE®, EMBASE® Alert und der Cochrane Library (Cochrane Central Register of Controlled Trials) durchgeführt. Die Erstellung der Suchalgorithmen sowie die Selektion der relevanten Studien entsprechend der aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien wurden von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen.

Nach der Selektion entsprechend der prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien auf Ebene von Titel und Abstract ergab die systematische Suche in bibliografischen Datenbanken insgesamt zwei Publikationen, welche potentiell relevant waren und sich nach dem Volltext-screening entsprechend den Ein- und Ausschlusskriterien auch beide als relevant heraus-stellten. [Floege 2014, Wüthrich 2013] Über die bibliografische Literaturrecherche wurden somit letztendlich zwei Publikationen identifiziert, je eine Publikation zur Studie PA-CL-03A [Wüthrich 2013] und zu Teil 1 der Studie PA-CL-05A/05B, PA-CL-05A [Floege 2014].

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über StudienErgebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5 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 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studien-registers und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literatur-recherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
PA-CL-03	EU Clinical Trials; [Vifor (International) Inc. 2007] PharmNet.Bund [Vifor (International) Inc. Switzerland 2007]; ICTRP [Vifor (International) Inc. 2012a]	Nein	Nein	Die Studie wurde nie begonnen. Das finalisierte Protokoll wurde bei einigen Zulassungsbehörden eingereicht, aber nach-träglich zurückgezogen und durch die Studie PA-CL-03A ersetzt. Kein Patient wurde in diese Studie einge-schlossen.
PA-CL-03A	ClinicalTrials.gov [Vifor Inc. 2014a] EU Clinical Trials [Vifor (International) Inc. 2008] PharmNet.Bund [Vifor (International) Inc. Switzerland 2008] ICTRP [Vifor (International) Inc. 2013]; [Vifor Inc. 2012]	Ja	Ja	Abgeschlossen
PA-CL-05A	ClinicalTrials.gov [Vifor Inc. 2014b] EU Clinical Trials [Vifor (International) Inc. 2010a] PharmNet.Bund [Vifor (International) Inc. Switzerland 2010a] ICTRP [Vifor (International) Inc. 2012b]	Ja	Ja	Abgeschlossen
PA-CL-05B	ClinicalTrials.gov [Vifor Inc. 2014c] EU Clinical Trials [Vifor (International) Inc. 2010b] PharmNet.Bund [Vifor	Ja	Nein	Abgeschlossen

Studie	Identifikationsorte (Name des Studien-registers und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literatur-recherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
	(International) Inc. Switzerland 2010b] ICTRP [Vifor (International) Inc. 2012c]; [Vifor Inc. 2013]			
PA-1301	ClinicalTrials.gov [Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. 2014a] ICTRP [Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. 2014b]	Ja	Nein	Abgeschlossen, Ergebnisse noch nicht verfügbar (Englische Synopse des japanischen CSR des Lizenzpartners Kissei Ende August 2014 erwartet; Finale Englische Version des CSR erst nach Einreichung des japanischen Zulassungsantrags verfügbar, der fürs 4. Quartal 2014/ 1. Quartal 2015 geplant ist)
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -Ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 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.

Die Studienregister Recherche wurde am 05.08 für das ICTRP und am 25.07.2014 für alle weiteren Register durchgeführt.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.1.1.1 und 4.3.1.1.3) 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 der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 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 Zwischenzeilen-überschriften 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 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert, Sevelamerhydrochlorid, Sevelamerkarbonat						
PA-CL-03A	Ja	Ja	Nein	Ja [Vifor Pharma 2012a]	Ja ClinicalTrials.gov [Vifor Inc. 2014a] EU Clinical Trials [Vifor (International) Inc. 2008] PharmNet.Bund [Vifor (International) Inc. Switzerland 2008] ICTRP [Vifor (International) Inc. 2013]; [Vifor Inc. 2012]	Ja [Wüthrich 2013]]
PA-CL-05A[d]	Ja	Ja	Nein	Ja [Vifor Pharma 2012b] [Vifor Pharma 2013]	Ja ClinicalTrials.gov [Vifor Inc. 2014b] EU Clinical Trials [Vifor (International) Inc. 2010a] PharmNet.Bund [Vifor (International) Inc. Switzerland 2010a] ICTRP [Vifor (International) Inc. 2012b]	Ja [Floege 2014]
PA-CL-05B[d]	Ja	Ja	Nein	Ja [Vifor Pharma 2013]	Ja ClinicalTrials.gov [Vifor Inc. 2014c] EU Clinical Trials [Vifor (International) Inc. 2010b] PharmNet.Bund [Vifor (International) Inc. Switzerland 2010b]	Nein

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
					ICTRP [Vifor (International) Inc. 2012c]; [Vifor Inc. 2013]	

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 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -Ergebnisse.

d: Bei Studie PA-CL-05A und Studie 05B handelt es sich um eine einzige, vorab geplante klinische Studie mit einem Studienzeitraum von insgesamt einem Jahr. Bei Studie PA-CL-05B handelt es sich dabei um die Extension-Studie, in die nur Patienten eingeschlossen werden konnten, die Studie PA-CL-05A abgeschlossen hatten. In diesem Dossier werden die Ergebnisse der Studie 05A und 05B zusammen auf Basis der ITT Population der in die Studie 05A randomisierten Patienten anhand des integrierten Studienberichts PA-CL-05A/05B berichtet, sowie zusätzlich separat die Ergebnisse der Studie 05A.

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
PA-CL-03A	RCT, offen, parallel, aktivkontrolliert	CKD, Erwachsene Patienten mit Hämodialyse (Erhaltungs-therapie) und Phosphatspiegel ≥ 1,78 mmol/L	Intervention Gruppe 1: PA21 (Zyphorel™) 1,25 g/Tag = 250 mg Eisen (N = 26) Intervention Gruppe 2: PA21 5,0 g/Tag = 1.000 mg Eisen (N = 26) Intervention Gruppe 3: PA21 7,5 g/Tag = 1.500 mg Eisen (N = 25) Intervention Gruppe 4: PA21 10,0 g/Tag = 2.000 mg Eisen (N = 27) Intervention Gruppe 5: PA21 12,5 g/Tag = 2.500 mg Eisen (N = 24) Kontrollgruppe: Sevelamer HCl (Renagel®) 4,8 g/Tag (N = 26)	Screening-Phase: bis zu 1 Woche Auswasch-Phase: 2 Wochen Behandlungszeit: 6 Wochen Run-out-Phase: 2 Wochen	Europa (Bulgarien, Kroatien, Tschechien, Deutschland, Polen, Rumänien, Russland, Schweiz) und USA 01/2009 -10/2009	Primärer Wirksamkeits-endpunkt: • Änderung Serumphosphat-spiegels vom Ausgangswert zum Ende der Behandlung. Sekundäre Wirksamkeits-endpunkte: • Änderung Serumphosphat-spiegel vom Ausgangswert zu verschiedenen Zeitpunkten während der Studie (ausge-nommen Behandlungsende). • Prozent Patienten, die separate kontrollierte Serumphosphat-spiegel nach 1, 2, 3, 4, 5 und 6 Wochen Behandlung erreichten (d.h. ≥ 1,13 bis ≤ 1,78 mmol / L [≥ 3,5 bis ≤ 5,5 mg / dL]). • Zeit bis Erreichen des ersten kontrollierten Serumphosphat-spiegels. • Serumphosphatspiegel zu verschiedenen Zeitpunkten während der Studie. • Serum-Kalzium-Phosphat-Produkt zu verschiedenen Zeit-punkten während der Studie.

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
						• Änderung Serum- Kalzium-Phosphat-Produkt vom Ausgangswert zu verschiedenen Studienzeitpunkten. • Serum-iPTH-Spiegel zu verschiedenen Studienzeitpunkten. • Änderung Serum-iPTH-Spiegel vom Ausgangswert zu verschiedenen Studienzeitpunkten. Sicherheitsendpunkte: • Unerwünschte Ereignisse • Klinische SicherheitsLaborparameter (Hämatologie, klinische Chemie, Vitamine, Eisen-Status und Knochenmarker wurden in einem Zentrallabor gemessen, der pH-Wert des Blutes wurde vor Ort bestimmt) • Vitalzeichen (Blutdruck, Herzfrequenz, Temperatur) und Körpergewicht • Körperliche Untersuchung • Standardmäßiges 12-Kanal - Elektrokardiogramm.
PA-CL-05A	RCT, offen,	CKD,	Intervention: PA21	Auswasch-Phase: 2 -	Europa	Primärer Wirksamkeits-endpunkt:

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
(Teil 1 der Studie PA-CL-05A/05B)	parallel, aktiv-kontrolliert	Erwachsene mit Hämo- oder Peritonealdialyse (Erhaltungs-therapie) und Phosphatspiegel ≥ 1,94 mmol / L (≥ 6,0 mg / dL)	5,0 -15 g/Tag (individuell titriert) (Phase 1: N = 710; Phase 2: N = 50) Kontrollgruppe Phase 1: Sevelamer-karbonat (Renvela®) 2,4 -14,4 g/Tag (individuell titriert) (N = 349) Kontrollgruppe Phase 2: PA21 1,25 g/Tag (N = 49)	4 Wochen Behandlungszeit Phase 1: 24 Wochen Behandlungszeit Phase 2: 3 Wochen	(Österreich, Belgien, Tschechien, Deutschland, Lettland, Litauen, Polen, Rumänien, Großbritannien), USA und weitere Länder (Kroatien, Russland, Serbien, Südafrika, Ukraine) 03/2011 – 04/2012	• Veränderung Serumphosphatspiegel in Woche 27 im Vergleich zu Woche 24 – ein Test auf Überlegenheit zwischen der Gruppe, die Sucroferric Oxyhydroxide in der Erhaltungsdosis und der Gruppe, die Sucroferric Oxyhydroxide in der Niedrigdosis erhielt. Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte: • Veränderung Serumphosphatspiegel in Woche 12 – ein Test auf Nichtunterlegenheit zwischen Sucroferric Oxyhydroxide und Sevelamer • Veränderung Serumphosphatspiegel in Woche 1 bis Woche 8, 12, 16, 20 und 24 im Vergleich zu „Baseline“ • Anteil Patienten mit Serumphosphatspiegel im Zielbereich • Anteil Patienten mit Serumphosphatspiegel im normalen Bereich • Verweildauer Serumphosphat-

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
						spiegel im normalen Bereich • Verweildauer Serumphosphat-spiegel im Zielbereich • Lebensqualität, u.a. Sicherheitsendpunkte: • Unerwünschtes Ereignis (UE) - Profil (UE) • Routinemäßig erhobene biochemische- und hämatologische Laborparameter (inkl. Leberfunktion) •
PA-CL-05B (Teil 2 der Studie PA-CL-05A/05B)	RCT, offen, parallel, aktiv-kontrolliert	CKD, Erwachsene mit Hämo- oder Peritonealdialyse (Erhaltungstherapie) und Phosphatspiegel ≥ 1,94 mmol / L (≥ 6,0 mg / dL); Patienten mit PA21 LD in Phase 2 der PA-CL-05A Studie ausgeschlossen	Intervention: PA21 5,0 -15 g/Tag (individuell titriert) (Phase 1: N = 710; Phase 2: N = 50; Verlängerung PA-CL-05B: N = 391) Kontrollgruppe: Sevelamerkarbonat (Renvela®) 2,4 - 14,4 g/Tag (individuell titriert) (Phase 1: N = 349; Verlängerung PA-CL-05B: N = 268)	Auswasch-Phase: 2-4 Wochen PA-CL-05A: Behandlungszeit Phase 1: 24 Wochen (begonnen mit 12 Wochen Titrationsphase) Behandlungszeit Phase 2: 3 Wochen Behandlungs-Verlängerung PA-CL-05B: 28 Wochen	Europa (Österreich, Belgien, Tschechien, Deutschland, Lettland, Litauen, Polen, Rumänien, Großbritannien), USA und weitere Länder (Kroatien, Russland, Serbien, Südafrika, Ukraine) 03/2011 – 10/2012	Primäre Wirksamkeitsendpunkte: • Veränderung Serumphosphat-, Serumkalzium- (total, korrigiert und ionisiert), Serum-iPTH-Spiegel ggü. dem Ausgangswert (Einschluss in PA-CL-05B). Wirksamkeitsendpunkte: • Veränderung Serumphosphatspiegel am Therapieenende ggü. Studienbeginn • Prozentanteil Patienten mit Serumphosphatspiegel im Zielbereich

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
						• Prozentanteil Patienten mit Serumphosphatspiegel im Normalbereich", u.a. Sicherheitsendpunkte: • Unter Behandlung aufgetretene UE • Serumkalziumspiegel (Gesamt-, korrigiert und ionisiert) • Kalzium-Phosphatprodukt ("serum total kalzium-phosphorus product") • Intakter PTH-Spiegel • Anteil Patienten, die trotz Notfallmedikation mind. eine Episode anhaltender Hyper-kalzämie hatten • Anteil Patienten, die mindestens eine Episode anhaltender Hyper- oder Hypophosphatämie hatten, u.a.

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**<PA21>**	**<Sevelamer (hydrochlorid oder -karbonat)>**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
PA-CL-03A	PA21 (Tabletten mit 1,25 g PA21-1) <u>5 Dosierungsgruppen</u>: Gruppe 1: 1,25 g PA21 / Tag Gruppe 2: 5,0 g PA21 / Tag Gruppe 3: 7,5 g PA21 / Tag Gruppe 4: 10,0 g PA21 / Tag Gruppe 5: 12,5 g PA21 / Tag	Sevelamer (HCl): Tabletten mit 800 mg Sevelamer (HCl). Die Patienten nahmen 4,8 g (d.h. 6 Tabletten) Sevelamer (HCl) pro Tag ein. Es fand keine Anpassung der Dosierung im Verlauf der Studie statt. Sevelamer (HCl)-Tabletten wurden unzerkaut im Ganzen geschluckt.	Während der Screening-Visite wurden die Patienten nach der eingenommenen Medikation während der letzten drei Monate gefragt. Bei jeder folgenden Visite wurde erneut nach eingenommener Begleitmedikation gefragt. Alle Medikamente, inkl. Kräutern und anderen nicht-traditionellen Arzneien wurden als Begleitmedikation erfasst. Medikamente, deren Einnahme vor der Randomisierung gestoppt wurde, wurden als vorherige Medikation gelistet. Während der 2 Stunden vor und nach der Einnahme der Studienmedikation durfte keine Begleitmedikation genommen werden. Nicht erlaubt waren die folgenden Medikamente: • Antazida, die Aluminium oder Magnesium enthalten • Eisenpräparationen (i. v. Anwendung war bis Ende des Screenings erlaubt) • Phosphatbinder (außer der Studienmedikation) • Antibiotika • Antiarrhythmika und Antiepileptika, soweit für moderate bis schwere Arrhythmien oder Anfälle verschrieben wurden.

PA-CL-05A/05B	PA21-Kautabletten mit 2,5 g PA21; mit Dosisbereichen von 5,0 bis 15,0 g/Tag. Darreichungsform: Kautabletten Stärke: 2,5 g PA21 pro Tablette Aussehen: Runde, braune Tabletten ohne Aufdruck	Sevelamerkarbonat: Renvela®-Tabletten mit 800 mg Sevelamerkarbonat; mit Dosisbereichen von 2,4 bis 14,4 g/Tag Darreichungsform: gepresste Filmtabletten Stärke: 800 mg Sevelamer pro Tablette Erscheinung: Weiße, elliptische/ovale Tabletten mit „Renvela 800“ als schwarzer Aufdruck	**Dosisanpassung** Anpassungen der Dosen waren aus Gründen der Wirksamkeit und der Sicherheit/Verträglichkeit zulässig. Der Ziel Serumphosphatspiegel für die Wirksamkeit lag zwischen 0,81 bis 1,78 mmol / L (2,5 bis 5,5 mg / dL). Anpassungen der Dosen für die Wirksamkeit basierten auf den Werten des Zentrallabors, die während der regelmäßigen Studienvisiten (alle 4 Wochen) erfasst wurden. Anpassungen der Dosen konnten auf Werte der Titrationsperiode von PA-CL-05A aus lokalen Laboren basieren. War eine Dosisanpassung erforderlich, teilte der Prüfarzt den Patienten (entweder persönlich oder telefonisch) mit, ob eine Erhöhung oder eine Verringerung der Dosis notwendig war. Die maximale PA21-Dosis lag bei 15,0 g / Tag (6 Tabl. / Tag), die minimale Dosis bei 5,0 g/Tag (2 Tabl. / Tag). Die maximale Sevelamer-Dosis lag bei 14,4 g/Tag (18 Tabl. / Tag), die minimale Dosis bei 2,4 g/Tag (3 Tabl. / Tag). Nicht erlaubt waren die folgenden Medikamente: • Antazida, die Aluminium, Kalzium oder Magnesium enthalten • Orale Eisenpräparationen oder andere Präparate, die die Aufnahme von Eisen fördern (intravenöse Anwendung war erlaubt) • Phosphatbinder (außer der Studienmedikation) • Begleitmedikamente, die einen direkten Einfluss auf den Serumphosphatspiegel (z.B. Vitamin D, Vitamin D Analoga) haben Diätetische Restriktionen (z.B. Einschränkungen der Kalzium- und Phosphatzufuhr) sowie das Dialyse-Regimen (z.B. Dauer der Dialyse, Anzahl der HD pro Woche, Anzahl der PD-Austausche pro Tag oder andere Modalitäten der Dialyse) wurden nach Möglichkeit während der Dauer der Studie in Abstimmung mit der lokalen klinischen Praxis konstant gehalten. Änderungen waren erlaubt, wenn sie aus Gründen der Sicherheit und Verträglichkeit indiziert waren.

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulation: Demographische, Baseline- und Krankheitscharakteristika der Patienten in der Studie nach Behandlungsgruppe – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus PA-CL-03A, **Gesamtpopulation FAS**

	PA21[y] **7,5 g/Tag; 10,0 g/Tag; 12,5 g/Tag** **N = 98**	**Sevelamer HCl[y]** **N = 24**
Alter [Jahre]		
Mittelwert (SD)	60,7 (12,96)	61,6 (11,22)
Median	62,0	63,0
Range	28,0 / 85,0	33,0 / 80,0
Geschlecht [Anzahl; %]		
Männlich	44 (59,5 %)	14 (58,3 %)
Weiblich	30 (40,5 %)	10 (41,7 %)
Rasse [Anzahl, %]		
Weiss	70 (94,6 %)	23 (95,8 %)
Schwarz oder Afro-amerikanisch	2 (2,7 %)	0 (0,0 %)
Asiatisch	1 (1,4 %)	1 (4,2 %)
Weitere	1 (1,4 %)	0 (0,0 %)
Größe [cm]		
Mittelwert (SD)	168,4 (9,59)	166,4 (9,70)
Median	170,0	166,0
Range	139,0 / 188,0	151,0 / 185,0
Gewicht (kg)		
Mittelwert (SD)	77,6 (16,86)	73,3 (12,10)
Median	74,7	74,0
Range	41,5 / 116,0	56,3 / 95,8
BMI (kg / m^2)		

	PA21[y]			**Sevelamer HCl[y]**
	7,5 g/Tag; 10,0 g/Tag; 12,5 g/Tag **N = 98**			**N = 24**
Mittelwert (SD)	27,2 (5,16)			26,6 (4,54)
Median	27,0			25,3
Range	18,0 / 39,8			21,0 / 38,7
Grund für CKD [Anzahl, %]				
	7,5 g/Tag	**10,0 g/Tag**	**12,5 g/Tag**	
Glomerulopathie	6 (24,0 %)	8 (32,0 %)	5 (20,8 %)	7 (29,2 %)
Vaskuläre Nephropathie	5 (20,0 %)	7 (28,0 %)	3 (12,5 %)	3 (12,5 %)
Interstitielle Nephropathie	4 (16,0 %)	3 (12,0 %)	4 (16,7 %)	3 (12,5 %)
Weitere	9 (36,0 %)	7 (28,0 %)	12 (50,0 %)	11 (45,8 %)
Fehlend	1 (4,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Dauer [Monate]				
	7,5 g/Tag	**10,0 g/Tag**	**12,5 g/Tag**	
Mittelwert (SD)	87,2 (71,75)	90,7 (111,04)	85,2 (66,95)	118,3 (140,29)
Median	63,6	48,9	74,0	65,0
Range	5-239	6-455	10-263	4-599
n	24	24	24	24

y: Die Baselinecharakteristika „Grund für CKD“ und „Dauer (Monate)“ entstammen den Tabellen 15 und 16 des CSR PA-CL-03A; die gepoolten Baselinecharakteristika entstammen der zusätzlichen Analysen von Vifor. [Vifor Pharma 2014]
Die Baselinecharakteristika beziehen sich auf das FAS N = 98

Mit einem Durchschnittsalter von 60,7 bzw. 61,6 Jahren waren die im Rahmen der Studie PA-CL-03A mit Sucroferric Oxyhydoxid behandelten Patienten mit den mit SevelamerHCL behandelten Patienten vergleichbar (Tabelle 4-11). Mit einem Anteil von 59,5 %, bzw.

58,3 % männlichen Studienpatienten war die Geschlechtsverteilung in den mit einer zulassungskonformen Dosierung von Sucroferric Oxyhydroxide behandelten Studienarmen mit der im mit SevelamerHCL behandelten Studienarm vergleichbar. In beiden Studienarmen war die überwältigende Mehrzahl der Patienten weißer Abstammung (Sucroferric Oxyhydroxide: 94,6 %; SevelamerHCL: 95,8 %). Auch im Hinblick auf Größe, Gewicht und BMI waren die Studienarme mit einer Größe von ca. 166-168 cm, einem Gewicht von 73-78 kg und einem BMI von 27 kg / m^2 vergleichbar.Die Behandlungsarme unterschieden sich deutlicher hinsichtlich des Grunds für die CKD und der Dauer der CKD: Mit einer durchschnittlichen Dauer von 118 Monaten waren die mit SevelamerHCL behandelten Patienten bereits deutlich länger an CKD erkrankt als die mit einer zulassungskonformen Dosierung von Sucroferric Oxyhydroxide behandelten Patienten, die durchschnittlich 85-91 Monate an CKD erkrankt waren. Bei den mit SevelamerHCL behandelten Patienten war in 29,2 % der Fälle der Grund für die CKD eine Glomerulopathie. Bei den mit einer zulassungskonformen Dosierung von Sucroferric Oxyhydroxide behandelten Patienten war dies bei 21-32 % der Patienten der Fall. Bei den mit SevelamerHCL behandelten Patienten war in 12,5 % der Fälle der Grund für die CKD eine vaskuläre Nephropathie. Bei den mit einer zulassungskonformen Dosierung von Sucroferric Oxyhydroxide behandelten Patienten war dies bei ca. 13-28,0 % der Patienten der Fall. Bei 12,5 % der mit SevelamerHCL behandelten Studienpatienten war der Grund für die CKD eine interstitielle Nephropathie, bei den mit einer zulassungskonformen Dosierung von Sucroferric Oxyhydroxide behandelten Patienten war dies in 12-16,7 % der Fälle der Grund.

69 % der mit Sevelamer behandelten Patienten und 67-83 % der relevanten mit Sucroferric Oxyhydroxide behandelten Patienten der Studie PA-CL-03A litten an Bluthochdruck (Tabelle 4-12), 39 %, bzw. 30-38 % litten an Diabetes.

Tabelle 4-12: Relevante Vorerkrankungen der Patienten in Studie PA-CL-03A (SAF)

	PA21						Sevelamer (HCI)
Erkrankung01	**1,25 g/Tag (N=26) n (%)**	**5,0 g/Tag (N=26) n (%)**	**7,5 g/Tag (N=25) n (%)**	**10,0 g/Tag (N=27) n (%)**	**12,5 g/Tag (N=24) n (%)**	**Gesamt PA21 (N=128) n (%)**	**(N=26) N (%)**
Autoimmunerkrankung	1 (3,8%)	1 (3,8%)	2 (8,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4(3,1%)	0 (0,0%)
Diabetes	8 (30,8%)	7 (26,9%)	9 (36,0%)	8 (29,6%)	9 (37,5%)	41 (32,0%)	10(38,5%)
Glomerulonephritis	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (4,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,8%)	0 (0,0%)
Bluthochdruck	18 (69,2%)	21 (80,8%)	20 (80,0%)	18(66,7%)	20 (83,3%)	97 (75,8%)	18 (69,2%)
Infektionen	1 (3,8%)	1 (3,8%)	2 (8,0%)	3 (11,1%)	0 (0,0%)	7(5,5%)	0 (0,0%)
Zustand der Harn- und Geschlechtsorgane	1 (3,8%)	1 (3,8%)	2 (8,0%)	7 (25,9%)	2 (8,3%)	13 (10,2%)	2 (7,7%)

1 Mehr als 1 grundlegende Erkrankung ist pro Patient möglich,
Anmerkungen: CKD = Chronisches Nierenleiden; SS = Sicherheitssollwert,
Quelle: Abschnitt 14.1. Tabelle 2.6.1.

Die in Studie PA-CL-03A am häufigsten verwendeten Begleitmedikamente waren für beide Therapien ESAs, Heparin, nicht-Heparin-basierte Gerinnungshemmer, selektive Beta-Blocker, Vitamin D und Vitamin D-Analoga, Dihydropyridine und einfache ACE-Hemmer (Tabelle 4-12). Kalzium wurde bei 15,4 % der SevelamerHCL Patienten und bei 6,3 % der Sucroferric Oxyhydroxide Patienten als Belgeitmedikation angewendet. Bei der Interpretation dieser Daten ist zu beachten, dass diese nicht nur die drei für diese Nutzenbewertung relevanten Dosierungsarme von Sucroferric Oxyhydroxide einschließen (n=76), sondern auch die beiden niedrigdosierten Behandlungsarme von Sucroferric Odyhydroxid (n=52).

Tabelle 4-13: Übersicht über die häufigsten Begleitmedikamente in Studie PA-CL-03A (SAF)

Höchster ATC-Level-Code	**Gesamt PA21 (N=128) n (%)**	**Sevelamer (HCI) (N=26) n (%)**
Jegliche relevante Medikation	128 (100,0%)	26 (100,0%)
ACE-Hemmer, rein	45 (35,2%)	6 (23,1%)
Alpha- und Beta-Blocker	19 (14,8%)	3 (11,5%)
Alpha-Adrenorezeptorenblocker	13 (10,2%)	3 (11,5%)
Reiner Angiotensin-II-Antagonist	16 (12,5%)	4 (15,4%)
Ascorbinsäure (Vitamin C), rein	14 (10,9%)	2 (7,7%)
Selektiver Beta-Blocker	27 (21,1%)	13 (50,0%)
Kalzium	8 (6,3%)	4 (15,4%)
Dihydropyridin-Derivate	56 (43,8%)	10 (38,5%)
Elektrolytlösung	17 (13,3%)	7 (26,9%)
Folsäure und Derivate	46 (35,9%)	7 (26,9%)
H_2-Rezeptorenblocker	12 (9,4%)	5 (19,2%)
Heparin-Gruppe	82 (64,1%)	14 (53,8%)
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer	34 (26,6%)	6 (23,1%)
Imidazolin-Rezeptorenblocker	21 (16,4%)	3 (11,5%)
Kurzzeit-Insulin und analoge Injektionen	19 (14,8%)	6 (23,1%)
Multivitamine, rein	5 (3,9%)	4 (15,4%)
Organische Nitrate	11 (8,6%)	4 (15,4%)
Sonstige Nebenschilddrüsen-Hemmer	18 (14,1%)	3 (11,5%)
Sonstige antianämische Präparate (ESA)	108 (84,4%)	18 (69,2%)
Thrombozytenaggregationshemmer ohne Heparin	69 (53,9%)	10 (38,5%)
Protonenpumpenhemmer	19 (14,8%)	7 (26,9%)
Sulphonamide, rein	31 (24,2%)	8 (30,8%)
Vitamin B_{12} (Cyanocobalamin und Analoge)	12 (9,4%)	3 (11,5%)
Vitamin D und Analoge	37 (28,9%)	11 (42,3%)

1 Komedikationen werden als Medikationen definiert, die am Tag der Randomisierung oder danach angewandt werden.
Anmerkungen: ACE =Angiotensin umwandelndes Enzym: ATC = anatomisch-therapeutisch-chemischer Code: ESA= Erythropoese-stimulierende Substanz: SS = Sicherheitssollwert,
Quelle: Abschnitt 14.1. Tabelle 2.5.1.

Da nur zwei der 98 mit der zulassungskonformen Dosierung von Sucroferric Oxyhydroxide behandelten Patienten der Studie PA-CL-03A aus Deutschland waren, lassen sich die Baselinecharakteristika der deutschen Patienten, die in der Studie PA-CL-03A eingeschlossen waren nicht aussagekräftig mit den Baselinecharakteristika der gesamtem Studienpopulation dieser Studie vergleichen.

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulation: Demographische und Baselinecharakteristika der Patienten in der Studie nach Behandlungsgruppe – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus PA-CL-03A, **Teilpopulation (A2) FAS**

	PA21 **7,5 g/Tag; 10,0 g/Tag; 12,5 g/Tag** **N = 39**	**Sevelamer HCl** **N = 16**
Alter [Jahre]		
Mittelwert (SD)	59,7 (14,19)	60,9 (11,19)
Median	61,0	63,0
Range	28,0 / 85,0	33,0 / 78,0
Geschlecht [Anzahl; %]		
Männlich	23 (59,0 %)	8 (50,0 %)
Weiblich	16 (41,0 %)	8 (50,0 %)
Rasse [Anzahl, %]		
Kaukasisch	37 (94,9%)	15 (93,8%)
Schwarz oder Afro-amerikanisch	1 (2,6%)	0 (0,0%)
Asiatisch	1 (2,6%)	1 (6,3%)
Weitere	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Größe [cm]		
Mittelwert (SD)	168,0 (9,87)	165,0 (9,67)
Median	170,0	164,0
Range	139,0 / 188,0	154,0 / 185,0
Gewicht [kg]		
Mittelwert (SD)	76,7 (16,38)	73,8 (12,54)
Median	74,2	75,0
Range	47,5 / 116,0	56,3 / 95,8
BMI [kg / m^2]		
Mittelwert (SD)	27,1 (4,75)	27,2 (5,04)
Median	26,4	26,1
Range	19,0 / 37,6	21,5 / 38,7
Die Baselinecharakteristika beziehen sich auf das FAS N = 55 Datenquelle: Vifor international inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]		

Bei der Interpretation eines Vergleichs der Baselinecharakteristika der mit Sucroferric Oxyhydroxide und der mit SevelamerHCL behandelten Patienten der Teilpopulation A2 ist zu beachten, dass die Patientenzahlen in beiden Gruppen mit 39, bzw. 16 Patienten klein sind.

Mit einem Durchschnittsalter von 59,7 bzw. 60,9 Jahren waren die im Rahmen der Studie PA-CL-03A mit Sucroferric Oxyhydoxid behandelten Patienten der Teilpopulation A2 mit den mit SevelamerHCL behandelten Patienten vergleichbar (Tabelle 4-14). Mit einem Anteil von 59,0 %, bzw. 50,0 % männlichen Studienpatienten war die Geschlechtsverteilung in dieser Teilpopulation in den mit einer zulassungskonformen Dosierung von Sucroferric Oxyhydroxide behandelten Studienarmen mit der im mit SevelamerHCL behandelten Studienarm nur bedingt vergleichbar. Auch in der Teilpopulation A2 war in beiden Studienarmen die überwältigende Mehrzahl der Patienten kaukasischer Abstammung (Sucroferric Oxyhydroxide: 94,9 %; SevelamerHCL: 93,8 %). Auch im Hinblick auf Größe, Gewicht und BMI waren die Studienarme der Teilpopulation A2 mit einer Größe von ca. 165-168 cm, einem Gewicht von 74-77 kg und einem BMI von 27 kg / m^2 vergleichbar.

Außer der gleichmäßigeren Geschlechtsverteilung im SevelamerHCL Behandlungsarm unterschieden sich die Patienten der Teilpopulation A2 nicht von der Gesamtpopulation der Dosisfindungsstudie PA-CL-03A.

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulation: Demographische und Baselinecharakteristika der Patienten in der Studie nach Behandlungsgruppe – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus PA-CL-05A und PA-CL-05A/05B, **Gesamtpopulation FAS**

	FAS[y]		
	Total	**PA21**	**Sevelamerkarbonat**
	N = 1.041	**N = 694**	**N = 347**
Alter [Jahre]			
Mittelwert (SD)	56,1 (13,81)	56,3 (13,40)	55,8 (14,60)
Median	57,0	57,0	56,0
Min / Max	21,0 / 89,0	21,0 / 89,0	21,0 / 88,0
Geschlecht [Anzahl; %]			
Weiblich	439 (42,2 %)	311 (44,8 %)	128 (36,9 %)
Männlich	602 (57,8 %)	383 (55,2 %)	219 (63,1 %)
Rasse [Anzahl; %]			
Kaukasisch	801 (76,9 %)	538 (77,5 %)	263 (75,8 %)
Schwarz oder Afro-amerikanisch	202 (19,4 %)	127 (18,3 %)	75 (21,6 %)
Asiatisch	15 (1,4 %)	9 (1,3 %)	6 (1,7 %)
Amerik. Indianer oder Ureinwohner Alaskas	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)
Ureinwohner Hawais oder weitere pazifische Inselbewohner	7 (0,7 %)	6 (0,9 %)	1 (0,3 %)
Weitere	15 (1,4 %)	13 (1,9 %)	2 (0,6 %)
Ethnizität [Anzahl; %]			
Hispanisch oder Latino	126 (12,1 %)	88 (12,7 %)	38 (11,0 %)
Nicht Hispanisch oder Latino	915 (87,9 %)	606 (87,3 %)	309 (89,0 %)
Größe [cm]			
Mittelwert (SD)	169,0 (10,16)	168,7 (10,28)	169,5 (9,90)
Median	169,0	168,2	170,0
Min / Max	110,0 / 200,7	110,0 / 195,6	132,1 / 200,7
BMI [kg / m^2]			
Mittelwert (SD)	29,2 (6,85)	29,2 (6,82)	29,2 (6,91)
Median	28,0	28,0	28,1
Min / Max	15,6 / 70,8	16,2 / 66,9	15,6 / 70,8
Gewicht [kg]			

	FAS[y]		
	Total	**PA21**	**Sevelamerkarbonat**
	N = 1.041	**N = 694**	**N = 347**
Mittelwert (SD)	83,4 (20,87)	83,1 (20,91)	84,0 (20,79)
Median	80,5	80,0	81,2
Min / Max	38,9 / 168,0	38,9 / 168,0	45,3 / 163,9
Dialysetyp [Anzahl; %]			
HD	957 (91,9 %)	638 (91,9 %)	319 (91,9 %)
PD	84 (8,1 %)	56 (8,1 %)	28 (8,1 %)
Zeit seit erster Dialyse [Monate]			
Mittelwert (SD)	52,2 (50,97)	51,5 (48,83)	53,6 (55,04)
Median	37,0	36,0	38,3
Min / Max	0,7 / 396,8	0,7 / 310,7	3,4 / 396,8
n	1.041	694	347
Grund der ESRD [Anzahl; %]			
Bluthochdruck	246 (23,6 %)	158 (22,8 %)	88 (25,4 %)
Glomerulonephritis	242 (23,2 %)	155 (22,3 %)	87 (25,1 %)
Diabetes Mellitus	290 (27,9 %)	196 (28,2 %)	94 (27,1 %)
Pyelonephritis	40 (3,8 %)	27 (3,9 %)	13 (3,7 %)
Polyzystische Nierenkrankheit	87 (8,4 %)	66 (9,5 %)	21 (6,1 %)
Interstitielle Nephritis	28 (2,7 %)	18 (2,6 %)	10 (2,9 %)
Hydronephrose	13 (1,2 %)	9 (1,3 %)	4 (1,2 %)
Angeboren	14 (1,3 %)	9 (1,3 %)	5 (1,4 %)
Weitere	81 (7,8 %)	56 (8,1 %)	25 (7,2 %)
Zeit seit Beginn der ESRD [Monate]			
Mittelwert (SD)	65,0 (64,44)	63,7 (61,78)	67,7 (69,43)
Median	45,3	44,4	45,5
Min / Max	0,4 / 445,5	3,1 / 445,5	0,4 / 407,2
n	1.039	692	347

N repräsentiert die Anzahl Patienten im jeweiligen Behandlungsarm.
n repräsentiert die Anzahl Patienten die in die Auswertung miteingegangen sind.
y: Datenquelle: Tabelle 19 und 22 aus CSR PA-CL-05A/05B und zusätzliche Analysen von Vifor. [Vifor Pharma 2014]
Die dargestellte Studienpopulation wurde in die Studie PA-CL-05A randomisiert. Verfügbare Patienten konnten an dem 2. Teil der Studie teilnehmen, der PA-CL-05B.
Die Patienten aus der Studie PA-CL-05A stellen somit auch die Baseline für die Studie PA-CL-05B dar.

Mit einem Durchschnittsalter von 56,3 bzw. 55,8 Jahren waren die im Rahmen der Studie PA-CL-05A/05B mit Sucroferric Oxyhydoxid behandelten Patienten mit den mit

Sevelamerkarbonat behandelten Patienten der Gesamtpopulation vergleichbar (Tabelle 4-15). Mit einem Anteil von 55,2 %, bzw. 63,1 % männlichen Studienpatienten waren in dieser Studie im Sucroferric Oxyhydroxide-Behandlungsarm etwas weniger männliche Patienten enthalten, als im Sevelamerkarbonat-Behandlungsarm. In beiden Studienarmen war die Mehrzahl der Patienten kaukasischer Abstammung (Sucroferric Oxyhydroxide: 77,5 %; Sevelamer: 75,8 %). Weitere 18,3 % der Sucroferric Oxyhydroxide- und 21,6 % der Sevelamer-Patienten waren schwarzer oder afro-amerikanischer Abstammung. Dementsprechend war mit 87,3 %, bzw. 89,0 % die Mehrzahl der Patienten beider Studienarme nicht-hispanischer oder Latino-Ethnizität. Im Hinblick auf Größe, Gewicht und BMI waren die beiden Studienarme mit einer Größe von ca. 169-170 cm, einem Gewicht von 83-84 kg und einem BMI von 29 kg / m^2 vergleichbar. 91,9 % der Patienten in beiden Studienarmen wurde mit Hämodialyse behandelt und jeweils 8,1 % mit Peritonealdialyse. Mit Sevelamerkarbonat behandelte Patienten waren mit durchschnittlich 54 Monaten schon länger dialysepflichtig als mit Sucroferric Oxyhydroxide behandelte Patienten (durchschnittlich 49 Monate). In beiden Behandlungsarmen der Studie PA-CL-05A/05B waren die drei häufigsten Gründe für die terminale Niereninsuffizienz Diabetes Mellitus (insgesamt 27,9 %), Bluthochdruck (insgesamt 23,6 %) und Glomerulonephritis (insgesamt 23,2 %). Auch weitere Gründe für die terminale Niereninsuffizienz, wie z.B. Pyelonephritis und interstitielle Nephritis waren annähernd gleich verteilt zwischen den beiden Behandlungsarmen. Der größte Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen ergab sich im Anteil Patienten, bei denen die polyzystische Nierenkrankheit der Grund für die terminale Niereninsuffizienz war (9,5 % der mit Sucroferric Oxyhydroxide behandelten und 6,1 % der mit Sevelamer behandelten Patienten).

Der durchschnittliche Baseline Kt / V Wert betrug in der mit Hämodialyse behandelten Patientengruppe 1,6 Kt / V, bzw. 2,3 Kt / V in der mit Peritonealdialyse behandelten Patientengruppe (Tabelle 4-16). [Vifor CSR PA-CL-05A/05B]

Tabelle 4-16: Baseline Kt/V Werte der Studienpopulation (FAS) in Studie PA-CL-05A/05B

Demografische Variable	**PA-CL-05A/PA-CL-05B (FAS), zusammengefasst**			**PA-C L-05B (FAS5B)**		
	PA21 (N=694)	**Sevelamer (N=347)**	**Gesamt (N=l041)**	**PA21 (N=384)**	**Sevelamer (N=260)**	**Gesamt (N=644)**
Zeit seit der ersten Dialyse (Monate)2						
n	694	347	1,041	384	260	644
Durchschnitt (SD)	51,3 (48,83)	53,6 (55,04)	52,2 (50,97)	49,3 (47,65)	54,9 (57,81)	51,6(52,02)
Median	36,0	38,3	37,0	32,9	38,7	34,6
Min/Max	0,7/310,7	3,4/396,8	0,7/396,8	0,7/288,3	3,4/396,8	0,7/396,8
Baseline-HD Kt/V-Wert (3,4)						
n	638	319	957			
Durchschnitt (SD)	1,6 (0,29)	1,6 (0,27)	1,6 (0,29)			
Median	1,5	1,5	1,5			
Min/Max	1,2/3,4	1,2/2,9	1,2/3,4			
Baseline-HD Kt/V-Wert (3,4)						
n	56	28	84			
Durchschnitt (SD)	2,3 (0,64)	2,2 (0,64)	2,3 (0,64)			
Median	2,2	2,1	2,2			
Min/Max	1,7/6,3	1,7/5,2	1,7/6,3			

1 Die Zeit seit dem ESRD-Ausbruch war der Zeitraum zwischen dem Screening-Datum bei PA-CL-05A und dem Datum der ESRD-Diagnose,

2 Die Zeit seit der ersten Dialyse war der Zeitraum zwischen dem Screening-Datum bei PA-CL-05A und dem Datum der ersten Dialyse,

3 Der Ausgangswert wurde als der zuletzt verfügbare Wert vor der Randomisierung und der ersten Einnahme des Arzneimittels der Studie definiert,

4 Die Kt/V-Verhältnisse wurden nicht für PA-CL-05B bestimmt,

Anmerkungen: ESRD = Nierenleiden im Endstadium (end-stage renal disease): FAS = Gesamtgruppe (full analysis set): FAS5B = Gesamtgruppe für PA-CL-05B; HD = Hämodialyse; Kt/V = K = Harnstoff-Blutreinigungsleistung des Dialysators:

t = Dialysezeit; V = Gesamtwert des Körperwassers
des Patienten: Max = Höchstwert: Min = Mindestwert PD = Peritonealdialyse; SD = Standardabweichung,
Quelle: Abschnitt 14.1. Tabelle 14.1.6.1 und Tabelle 14.1.63.

[Vifor Pharma 2013]

Die Patienten beider Behandlungsarme der Studie PA-CL-05A/05B waren mehrheitlich (82,7 %) schon vor der Studie mit einem Phosphatbinder behandelt worden, 14,6 % der Patienten waren vor der Studie bereits mit zwei oder mehr Phosphatbindern behandelt worden (Tabelle 4-17). 65,3 % der Patienten waren schon mit Kalzium-basierten Phosphatbindern vorbehandelt worden. 38 % der Patienten waren in den 12 Monaten vor dem Screening für Studie PA-CL-05A/05B bereits mit Sevelamer behandelt worden.

Tabelle 4-17: Vorangegangene Phosphatbinderbehandlung in Studie PA-CL-05A/05B

Bevorzugter Begriff aus dem Wörterbuch für Arzneimittel der WHO (WHODD)	**PA21 (N=694) n (%)**	**Sevelamer (N=347) n (%)**	**Gesamt (N=l041) n (%)**
1 Phosphatbinder	570 (82,1%)	291 (83,9%)	861 (82,7%)
2 Phosphatbinder oder weitere	105 (15,1%)	47 (13,5%)	152 (14,6%)
Phosphatbinderklassen			
Auf Aluminiumbasis	21 (3,0%)	14 (4,0%)	35 (3,4%)
Auf Kalziumbasis	455 (65,6%)	225 (64,8%)	680 (65,3%)
Sevelamer	238 (34,3%)	124 (35,7%)	362 (34,8%)
Lanthan	45 (6,5%)	14 (4,0%)	59 (5,7%)
Sonstige	9 (1,3%)	3 (0,9%)	12 (1,2%)
Jegliche Behandlung mit Sevelamer in den 12 Monaten vor dem Screening (n (%))[(1)]			
Ja	259 (37,3%)	137 (39,5%)	396 (38,0%)
Nein	435 (62,7%)	210 (60,5%)	645 (62,0%)

1 Frühere Sevelamer-Behandlung, die in den 12 Monaten vor dem Screening eingestellt wurde,
Anmerkungen: Frühere Phosphatbinder, deren Einsatz vor der Auswaschung eingestellt wurde,
FAS = Gesamtgruppe (full analysis set): WHODD = World Health Organization Drug Dictionary, Wörterbuch für Arzneimittel der WHO,
Quelle: Abschnitt 14.1. Tabelle 14.1.9.1.2 und Abschnitt 14.5. Tabelle 14.1.9.1.4 PH.

[Vifor Pharma 2012b]

Die häufigsten relevanten Vorerkrankungen der Patienten der Studie PA-CL-05A/05B waren Bluthochdruck (86,8 %), Anämie (64,3 %), sekundärer Hyperparathyreoidismus (53,7 %), Hyperphosphatämie (36,2 %), arteriovenöse Fistel (33,3 %) und Typ 2 Diabetes mellitus (20,8 %) (Tabelle 4-18). Die beiden Behandlungsarme unterschieden sich nicht hinsichtlich der Häufigkeit dieser Vorerkrankungen.

Tabelle 4-18: Relevante Vorerkrankungen in Studie (Häufigkeit ≥ 10 %) PA-CL-05A/05B

Von MedDRA bevorzugter Begriff	**PA21 (N=694) n (%)**	**Sevelamer (N =347) n (%)**	**Gesamt (N=1.041) n (%)**
Bluthochdruck	601 (86,6%)	303 (87,3%)	904 (86,8%)
Anämie	447 (64,4%)	222 (64,0%)	669 (64,3%)
Sekundärer Hyperparathyreoidismus	371 (53,3%)	188 (54,2%)	559 (53,7%)
Hyperparathyreoidismus	103 (14,8%)	44 (12,7%)	147 (14,1%)
Diabetes mellitus Typ 2	149 (21,5%)	68 (19,5%)	217 (20,8%)
Diabetes mellitus	102 (14,7%)	47 (13,5%)	149 (14,3%)
Arteriovenöse Fisteloperation	230 (33,1%)	117 (33,7%)	347 (33,3%)
Muskelkrämpfe	134 (19,3%)	66 (19,0%)	200 (19,2%)
Gastro-ösophageale Refluxkrankheit	134 (19,3%)	55 (15,9%)	189 (18,2%)
Diabetische Nephropathie	125 (18,0%)	5 (14,7%)	176 (16,9%)
Erkrankung der Koronararterie	113 (16,3%)	50 (14,4%)	163 (15,7%)
Hypotonie	114 (16,4%)	55 (15,9%)	169 (16,2%)
Verstopfung	91 (13,1%)	50 (14,4%)	141 (13,%)
Glomerulonephretis	93 (13,4%)	43 (12,4%)	136 (13,1%)
Depression	85 (12,2%)	32 (9,2%)	117 (11,2%)
Übelkeit	84 (12,1%)	41 (11,8%)	125 (12,0%)
Schlaflosigkeit	80 (11,5%)	35 (10,1%)	115 (11,3%)
Renale Osteodystrophie	79 (11,4%)	41 (11,8%)	120 (11,5%)
Diabetische Retinopathie	77 (11,1%)	26 (7,5%)	103 (9,9%)
Gastritis	70 (11,1%)	35 (10,1%)	105 (10,1%)
Fettleibigkeit	62 (8,9%)	42 (12,1%)	104 (10,0%)
Osteoarthritis	61 (8,8%)	35 (10,1%)	96 (9,2%)
Myokardischämie	47 (6,8%)	35 (10,1%)	82 (7,9%)
Kongestives Herzversagen	9 (13,0%)	37 (10,7%)	127 (12,2%)
Hyperphosphatämie	244 (35,2%)	133 (38,3%)	377 (36,2%)
Hyperlipidämie	207 (29,8%)	101 (29,1%)	308 (29,6%)
Hypercholesterolämie	83 (12,0%)	43 (12,1%)	125 (12,0%)
Vitamin-D-Mangel	71 (10,2%)	45 (13,0%)	116 (11,1%)
Hyperkaliämie	70(10,1%)	31 (8,9%)	101 (9,7%)
Anmerkungen: FAS = Gesamtgruppe; SOC =Systemorganklasse, Quelle: Abschnitt 14.1. Tabelle 14.1.8.1.2			

[Vifor Pharma 2012b]

99,8 % der in Studie PA-CL-05A/05B eingeschlossenen Patienten hatten bereits vor der Studie mindestens ein Medikament erhalten (Tabelle 4-19). 91,8 % der Patienten hatten bereits vor der Studie Präparate zur Vorbeugung bzw. Behandlung einer Anämie erhalten, 56,6 % der Patienten hatten trivalentes, parenterales Eisen bekommen, 7,4 % Eisen in anderen Kombinationen und 84,2 % hatten bereits ESAs erhalten. 45,8 % waren schon mit Kalziumkanalblockern behandelt worden, 54,9 % mit Medikamente zur Beeinflussung des Kalziumstoffwechsels. 28,3 % der Patienten hatten bereits vor Studienbeginn Vitamin D, bzw. Vitamin D Analoga erhalten.

Tabelle 4-19: Vorhergehende Medikamente (mit Häufigkeit von ≥5%) in Studie PA-CL-05A/05B

ATC-Level 2/ATC-Level 4	**PA21 (N=694) n (%)**	**Sevelamer (N=347) n (%)**	**Gesamt (N=1,041) n (%)**
Zumindest 1 frühere Medikation	693 (99,9%)	346 (99,7%)	1,039 (99,1%)
Agenzien, die sich auf das Renin-Angiotensin-System auswirken	349 (50,3%)	161 (46,4%)	510 (49,0%)
ACE-Hemmer, rein	263 (37,9%)	107 (30,8%)	370 (35,5%)
Reiner Angiotensin-II-Antagonist	98(14,1%)	63 (18,2%)	161 (15,5%)
ALLE anderen therapeutischen Produkte	83 (12,0%)	32 (9,2%)	115 (11,0%)
Arzneimittel zur Behandlung von Hyperkaliämie & Hyperphosphatie	78 (11,2%)	31 (8,9%)	109(10,5%)
Schmerzmittel	208 (30,0%)	104 (30,0%)	312 (30,0%)
Anilide	96 (13,8%)	4 (15,6%)	150 (14,4%)
Natürliche Opium-Alkaloide	74 (10,7%)	27 (7,8%)	101 (9,7%)
Sonstige Schmerz- und Fieber senkende Mittel;	58 (8,4%)	24 (6,9%)	82 (7,9%)
Antianämische Präparate	639 (92,1%)	317 (91,4%)	956 (91,8%)
Folsäure und Derivate	137 (19,7%)	71 (20,5%)	208 (20,0%)
Eisen in anderen Verbindungen	55 (7,9%)	22 (6,3%)	77 (7,4%)
Parenterale Präparate mit dreiwertigem Eisen	400 (57,6%)	139 (54,5%)	539 (56,6%)
Sonstige antianämische Präparate (ESAs)	532 (83,9%)	295 (35,0%)	877 (34,2%)
Vitamin B_{12} (Cyanocobalamin und Analoge)	49 (7,1%)	25(7,2%)	74 (7,1%)
Anmerkungen: ACE: Angiotensin umwandelndes Enzym, ATC: anatomisch-therapeutisch-chemischer Code; ESA= Erythropoese-stimulierende Substanz; FAS = Full Analysis Set			

ATC-Level 2 ATC-Level 4	**PA21 (N=694) n (%)**	**Sevelamer (N=347) n (%)**	**Gesamt (N=1041) n (%)**
Biostabilisatoren zur systemischen Anwendung	64 (9,2%)	28(3,1%)	92 (8,8%)
Anti-Diarrhö-, Darm-, entzündungshemmende / vor Infektionen schützende Agenzien	35 (5,0%)	16 (4,6%)	51 (49%)
Mittel gegen Erbrechen und Übelkeit	41 (5,9%)	10(2-9%)	51 (4,9%)
Antigichtmittel	49 (7,1%)	37(10,7%	86 (8,3%)
Harnsäurenbildungshemmer	47(6,8%)	31(3,9%)	78 (7,5%)
Antihistaminika zur systemischen Anwendung	91 (13,1%)	43 (12,4%)	134 (12,9%)
Sonstige Antihistaminika zur systemischen Anwendung	51 (73%)	22 (6,3%)	73 (7,0%)
Blutdruck senkende Mittel	175(25,2%)	96(27,7%)	271 (26,0%)
Alpha-Rezeptorenblocker	32 (4,0%)	20 (5,8%)	52(5,0%)
Hydrazinophtalazin-Derivate	39 (5,6%)	27 (7,8%)	66 (6,3%)
Imidazolin-Rezeptorenblocker	112 (16,1%)	56 (16,1%)	168 (16,1%)
Entzündungshemmende und Anti-Rheuma-Produkte	31 (4,5%)	21(6,1%)	52 (5,0%)
Antithrombotische Mittel	533 (76,8%)	262 (75,5%)	795 (76,4%)
Heparin-Gruppe	364 (52,4%)	187(53,9%)	551 (52,9%)
Thrombozytenaggregationshemmer ohne Heparin	305(43,9%)	139(40,1%)	444 (42,7%)
Vitamin-K-Antagonisten	59 (8,5%)	15 (4,3%)	74(7,1%)
Beta-Blocker;	3 86 (55,6%)	205(59,1%)	591 (56,8%)
Alpha- und Beta-Blocker	121 (17,4%)	56(16,1%}	177(17,0%)
Selektiver Beta-Blocker	269 (38,8%)	150(43,2%)	419(40,2%)
Blutersatz- und Perfusionslösungen	84(12,1%)	44(12,7%)	128 (12,3%)
Elektrolytlösung	71 (102%)	36 (10,4%)	107 (10,3%)
Kalziumantagonisten	314(45,2%)	163 (47,0%)	477(45,8%)
Dihydropyridin-Derivate	293 (42,2%)	151 (43,5%)	444 (42,7%)
Kalzium-Homöostase	383 (55,2%)	138(54,2%)	571 (54,9%)
Sonstige Nebenschilddrüsen-Hemmer	378 (54,5%)	187(53,9%)	565 (54,3%)
Herztherapie	126(18,2%)	52(15,0%)	178(17,1%)
Organische Nitrate	74(10,7%)	29 (3,4%)	103 (9,9%)
Diuretika	133 (19,2%)	63(18,2%)	196 (18,8%)
Sulphonamide, rein	126(18,2%)	60(17,3%)	186 (17,9%)
Arzneimittel für verbundene Störungen	272 (39,2%)	134 (38,6%)	406 (39,0%)
H2-Rezeptorblocker	43 (6,2%)	23 (6,6%)	66 (6,4%)
Protonenpumpenhemmer	20S (30,0%)	99(28,5%)	307 (29,5%)
Arzneimittel für obstruktive Atemwegserkrankungen	52 (7-5%)	28(3,1%)	80 (7,7%)
Anmerkungen: ATC = anatomisch-therapeutisch-chemischer Code; FAS = Full Analysis Set			

ATC-Level 2/ ATC-Level 4	**PA21 (N=694) n (%)**	**Sevelamer (N=347) n (%)**	**Gesamt (N=1041) n (%)**
Bei Diabetes angewandtes Arzneimittel	223 (32,1%)	96 (27,7%)	319(30,6%)
Langzeit-Insulin und analoge Injektionen	91 (13,1%)	44 (12,7%)	135 (13,0%)
Sulfonamide, Harnstoffderivate	53 (7-6%)	23 (6,6%)	76 (7,3%)
Normale Nährstoffe	49 (7,1%)	21(6,1%)	70 (6,7%)
Abführmittel	73(10,5%)	37 (10,7%)	110(10,6%)
Osmotisch wirkende Abführmittel	39 (5,6%)	17(4,9%)	56(5,4%)
Lipid modifizierende Agenzien	297 (42,8%)	153 (44,1%)	450(43,2%)
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer	253 (36,5%)	137(39,5%)	390 (37,5%)
Sonstige Lipid modifizierende Agenzien	39(5,6%)	17(4,9%)	56 (5,4%)
Mineralstoffzusätze	42(6,1%)	35 (10,1%)	77(7,4%)
Psychoanaleptika	80(11,5%)	37 (10,7%)	117 01-2%)
Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer	44 (6,3%)	21(6,1%)	65 (6,2%)
Psycholeptika	130 (18,7%)	53(15,3%)	183 (17,6%)
Benzodiazepin-Derivate	75 (10,8%)	35 (10,1%)	110(10,6%)
Zu Benzodiazepin gehörige Arzneimittel	50(7,2%)	13 (3,7%)	63 (6,1%)
Schilddrüsenbehandlung	63 (9,8%)	27(7,8%)	95(9,1%)
Schilddrüsenhormone	67 (9,7%)	27(7,3%)	94 (9,0%)
Urologische Arzneimittel	40(5,8%)	20 (5,3%)	60(5,3%)
Vitamine	415 (59,8%)	210(60,5%)	625 (60,0%)
Ascorbinsäure (Vitamin C), rein	66 (9,5%)	27(7,3%)	93(3,9%)
Vitaminkombinationen	45 (6,5%)	25 (7,2%)	70 (6,7%)
Sonstige (keine ATC 4 verfügbar)	51 (7,3%)	27(7,3%)	78 (7,5%)
Sonstige reine Vitaminpräparate	53 (7,6%)	31 (S,9%)	34(3,1%)
Vitamin-B-Komplex mit Vitamin C	45 (6,5%)	28 (3,1%)	73 (7,0%)
Vitamin-B-Komplex mit anderen Kombinationen	50 (7,2%)	20(5,3%)	70 (6,7%)
Vitamin-B-Komplex, rein	43 (6,2%)	14(4,0%)	57(5,5%)
Vitamine D und Analoge	192(27,7%)	103 (29,7%)	295 (28,3%)
Anmerkungen: ATC = anatomisch-therapeutisch-chemischer Code FAS = GESAMTgruppe Quelle: Abschnitt 14.1. Tabelle 14.1.10.1.2			

[Vifor Pharma 2012b]

Fast alle (99,8 %) der PA-CL-05A/05B Studienpatienten erhielten während der Studie mindestens ein Begleitmedikament (Tabelle 4-20; Tabelle 4-21). 88,0 % der Patienten erhielten während der Studie Medikamente zur Vorbeugung, bzw. Behandlung der Anämie, 85,5 % der Patienten erhielten ESAs, 71,8 % erhielten Eisenpräparate, 47,8 % erhielten Kalziumkanalblocker, 58,4 % erhielten Medikamente zur Beeinflussung des Kalziumstoffwechsels und 28,9 % erhielten Vitamin D, bzw. Vitamin D Analoga.

Tabelle 4-20: Begleitmedikamente (mit einer Häufigkeit ≥ 10 %) in Studie PA-CL-05A (Phase 1)

ATC-Level 2/ATC-Level 4	**PA21 (N=707) n (%)**	**Sevelamer (N=348) n (%)**	**Gesamt (N=1055) n (%)**
Zumindest 1 Komedikation	706 (99,9%)	347 (99,7%)	1,053 (99,8%)
Agenzien, die sich auf das Renin-Angiotensin-System auswirken	371 (52,5%)	174 (50,0%)	545 (51,7%)
ACE-Hemmer, rein	275 (38,9%)	120 (34,5%)	395 (37,4%)
Reiner Angiotensin-II-Antagonist	109(15,4%)	63 (18,1%)	172(16,3%)
Schmerzmittel	259 (36,6%)	136(39,1%)	395 (37,4%)
Anilide	135 (19,1%)	66(19,0%)	201 (19,1%)
Natürliche Opium-Alkaloide	106 (15,0%)	50 (14,4%)	156 (14,8%)
Antianämische Präparate	616(87,1%)	312 (89,7%)	928 (88,0%)
Folsäure und Derivate	141 (19,9%)	77(22,1%)	218 (20,7%)
Sonstige antianämische Präparate (ESAs)	600 (149%)	303 (87,1%)	903 (85,6%)
Antihistaminika zur systemischen Anwendung	119 (16,8%)	52(14,9%)	171 (16,2%)
Sonstige Antihistaminika zur systemischen Anwendung	71 (10,0%)	22 (6,3%)	93 (8,8%)
Blutdruck senkende Mittel	189 (26,7%)	101 (29,0%)	290 (27,5%)
Imidazolin-Rezeptorenblocker	126 (17,8%)	61 (17,5%)	187 (17,7%)
Antithrombotische Mittel	555 (78,5%)	273 (78,4%)	823 (73,5%)
Heparin-Gruppe	387 (54,7%)	201 (57,8%)	583 (55,7%)
Thrombozyten-Aggregationshemmer ohne Heparin	325(46,0%)	147 (42,2%)	472 (44,7%)
Beta-Blocker	409 (57,9%)	214(61,5%)	623 (59,1%)
Alpha- und Beta-Blocker	131 (18,5%)	61(17,5%)	192 (13,2%)
Selektiver Beta-Blocker	285 (40,3%)	155 (44,5%)	440 (41%)
Blutersatz- und Perfusionslösungen	114(16,1%)	69(19,8%)	183 (17,3%)
Elektrolytlösung	89(12,6%)	49(14,1%)	133 (13,1%)
Kalziumantagonisten	337(47,7%)	167 (410%)	504 (47,3%)
Dihydropyridin-Derivate	313 (44,3%)	153 (44,0%)	466 (44,2%)
Kalzium-Homöostase	413 (58,4%)	203 (58,3%)	616(53,4%)
Sonstige Nebenschilddrüsen-Hemmer	409 (57,9%)	203 (58,3%)	612 (53,0%)
Herztherapie	148 (20,9%)	73 (21,0%)	221 (20,9%)
Organische Nitrate	92(13,0%)	46(13,2%)	133 (13,1%)
Diuretika	143 (2012%)	69(19,8%)	212 (20,1%)
Sulphonamide, rein	137 (19,4%)	64(18,4%)	201 (151%)
Arzneimittel für mit Säure verbundene Störungen	318(45,0%)	148 (42,5%)	466 (44,2%)

Protonenpumpenhemmer	254 (35,9%)	119(34,2%)	373 (35,4%)
Bei Diabetes angewandte Arzneimittel	232 (32,8%)	96 (27,6%)	323 (31,1%)
Kurzzeit-Insulin und analoge Injektionen	121 (17,1%)	51 (14,7%)	172 (16,3%)
Langzeit-Insulin und analoge Injektionen	95 (13,4%)	45 (12,9%)	140 (13,3%)
Lipid modifizierende Agenzien	318(45,0%)	158 (45,4%)	476(45,1%)
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer	272 (38,5%)	144(41,4%)	416(39,4%)
Psychoanaleptika	89 (12,6%)	43 (12,4%)	132 (12,5%)
Psycholeptika	153(21,6%)	64(18,4%)	217(20,6%)
Benzodiazepin-Derivate	92(13,0%)	45 (12,9%)	137(13,0%)
Schilddrüsenbehandlung	74(10,5%)	23 (8,0%)	102 (9,7%)
Schilddrüsenhormone	72 (10,2%)	23 (8,0%)	100 (9,5%)
Anmerkungen: ATC = anatomisch-therapeutisch-chemischer Code: SS = Sicherheitssollwert			
Impfungen	121 (17,1%)	64(18,4%)	185 (17,5%)
Grippeimpfungen	102 (14,4%)	49(14,1%)	151(14,3%)
Vitamine	430 (60,8%)	217(62,4%)	647 (61,3%)
Ascorbinsäure (Vitamin C), rein	71 (10,0%)	30 (8,6%)	101 (9,6%)
Vitamin D und Analoge	199(28,1%)	106 (30,5%)	305 (28,9%)
Anmerkungen: ATC = anatomisch-therapeutisch-chemischer Code: SS = Sicherheitssollwert, Quelle: Abschnitt 14.3. Tabelle 14.3.26.1			

[Vifor Pharma 2012b]

Tabelle 4-21: Begleitmedikation mit Eisenpräparaten in Studie PA-CL-05A/05B (Phase 1)

ATC-Level 4 und Bevorzugter Begriff aus dem Wörterbuch für Arzneimittel der WHO (WHODD)	**PA21 (N=707) n (%)**	**Sevelamer (N=348) n (%)**	**Gesamt (N=1055) n (%)**
Jegliches Eisen-Koprodukt	499 (70,6%)	258 (74,1%)	757 (71,8%)
Orale Präparate mit zweiwertigem Eisen	1 (0,1%)	2 (0,6%)	3 (0,3%)
Eisenfumarat	0 (0,0%)	1 (0,3%)	1 (0,1%)
Eisengluconat	0 (0,0%)	1 (0,3%)	1 (0,1%)
Eisensulfat	1 (0,1%)	0 (0,0%)	1 (0,1%)
Eisen in anderen Verbindungen	54 (7,6%)	25 (7,2%)	79 (7,5%)
Eisen-Dextran	54 (7,6%)	24 (6,9%)	78 (7,4%)
Eisen in anderen Verbindungen	0 (0,0%)	1 (0,3%)	1 (0,1%)
Orale Präparate mit dreiwertigem Eisen	1 (0,1%)	0 (0,0%)	1 (0,1%)
Zuckerhaltige Eisenoxide	1 (0,1%)	0(0,0%)	1 (0,1%)
Parenterale Präparate mit dreiwertigem Eisen	440 (62,2%)	227 (65,2%)	667 (63,2%)
Eisen-Carboxymaltose	0 (0,0%)	1 (0,3%)	1 (0,1%)
Eisenhydroxid-Polymaltose-Komplex	1(0,1%)	2(0,6%)	3 (0,3%)
Eisen-Natrium-Gluconat-Komplex	79 (11,2%)	36 (10,3%)	115 (10,9%)
Eisen	1(0,1%)	0(0,0%)	1(0,1%)
Isomaltose-Eisen-Komplex	2(0,3%)	0(0,0%)	2(0,2%)
Polysaccharid-Eisen-Komplex	1(0,1%)	0(0,0%)	1 (0,1%)
Zuckerhaltiges Eisenoxid	36S (52,1%)	193(55,5%)	561 (53,2%)
Kein ATC-4-Code	7(1,0%)	5(1,4%)	12 (1,1%)
Eisen	3(0,4%)	2(0,6%)	5 (0,5%)
Eisenpräparate	4(0,6%)	3(0,9%)	7 (0,7%)
Anmerkungen: ATC = anatomisch-therapeutisch-chemischer Code: SS = Sicherheitssollwert: WHODD = World Health Organization Drug Dictionary, Wörterbuch für Arzneimittel der WHO, Quelle: Abschnitt 14.3. Tabelle 14.3.25.1.			

[Vifor Pharma 2012b]

Die Gesamtpopulationen der Studienpatienten der Studien PA-CL-03A und PA-CL-05A/05B verhielten sich demnach wie folgt zueinander:

- Die in Studie PA-CL-05A/05B eingeschlossenen Patienten beider Studienarme sind mit einem Durchschnittsalter von 56 Jahren etwas jünger als die relevanten Studienpatienten der Studie PA-CL-03A (61-62 Jahre).

- In beiden Studien waren in allen relevanten Studiearmen mehr männliche Patienten eingeschlossen als weibliche, wobei die Geschlechtsverteilung in der Studie PA-CL-05A/05B etwa ungleicher war zwischen den beiden Studienarmen (Sucroferric Oxyhydroxide: 55,2 % Männer; Sevelamer: 63 % Männer), als in Studie PA-CL-03A (Sucroferric Oxyhydroxide: 60 % Männer; Sevelamer: 58 % Männer).

- In beiden Studien waren überwiegend Patienten kaukasischer Abstammung eingeschlossen.

- Die Größe der Patienten unterschied sich nicht zwischen den beiden Studien (Durchschnittsgröße PA-CL-03A: 166-168 cm; PA-CL-05A/05B: 169 cm)

- Mit einem Durchschnittsgewicht von 83 kg waren die Patienten beider Studienarme der Studie PA-CL-05A/05B schwerer als die der Studie PA-CL-03A (73-78 kg)

- Der BMI der Patienten in Studie PA-CL-05A/05B lag mit durchschnittlich 29,2 kg / m^2 etwas höher als der BMI der relevanten Patienten der Studie PA-CL-03A (27 mg / m^2).

- Die übrigen berichteten Baselinecharakteristika unterschieden sich zwischen den beiden Studien und erlauben daher keinen Vergleich.

Tabelle 4-22: Charakterisierung der Studienpopulation: Demographische, Baseline- und Krankheitscharakteristika der deutschen Patienten in der Studie nach Behandlungsgruppe – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus PA-CL-05A und PA-CL-05A//05B, **Gesamtpopulation FAS**

	FAS[y]		
	Total **N = 18**	**PA21** **N = 7**	**Sevelamerkarbonat** **N = 11**
Alter [Jahre]			
Mittelwert (SD)	59,8 (14,52)	59,5 (13,93)	60,4 (16,53)
Median	60,5	61,0	60,0
Min / Max	31,0 / 81,0	31,0 / 76,0	39,0 / 81,0
Geschlecht [Anzahl; %]			
Weiblich	8 (44,4%)	5 (45,5%)	3 (42,9%)
Männlich	10 (55,6%)	6 (54,5%)	4 (57,1%)
Rasse [Anzahl; %]			
Kaukasisch	18 (100,0%)	11 (100,0%)	7 (100,0%)
Schwarz oder Afro-amerikanisch	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Asiatisch	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Amerik. Indianer oder Ureinwohner Alaskas	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Ureinwohner Hawais oder weitere pazifische Inselbewohner	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Weitere	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Ethnizität [Anzahl; %]			
Hispanisch oder Latino	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Nicht Hispanisch oder Latino	18 (100,0%)	11 (100,0%)	7 (100,0%)
Größe [cm]			
Mittelwert (SD)	171,5 (7,28)	171,5 (7,17)	171,6 (8,02)
Median	171,0	170,0	172,0

	FAS[y]		
	Total **N = 18**	**PA21** **N = 7**	**Sevelamerkarbonat** **N = 11**
Min / Max	160,0 / 182,0	162,0 / 182,0	160,0 / 182,0
BMI [kg / m^2]			
Mittelwert (SD)	28,4 (5,84)	27,1 (5,71)	30,5 (5,85)
Median	27,0	25,1	30,7
Min / Max	20,2 / 41,5	21,9 / 41,5	20,2 / 39,4
Gewicht [kg]			
Mittelwert (SD)	83,3 (15,41)	79,3 (13,53)	89,8 (16,98)
Median	84,6	77,8	94,1
Min / Max	53,8 / 109,0	62,3 / 109,0	53,8 / 103,0

N repräsentiert die Anzahl Patienten im jeweiligen Behandlungsarm.
n repräsentiert die Anzahl Patienten die in die Auswertung miteingegangen sind.
y: Datenquelle: Tabelle 19 und 22 aus CSR PA-CL-05A/05B und zusätzliche Analysen von Vifor [Vifor Pharma 2014]

Die FAS Studienpopulation der Studie PA-CL-05A/05B schloss ingesamt 18 Patienten ein, die in deutschen Studienzentren behandelt worden waren (Sucroferric Oxyhydroxide: 7 Patienten; Sevelamerkarbonat: 11 Patienten). Die Patientencharakteristika dieser deutschen Patienten sind in Tabelle 4-22 separat aufgeführt. Die deutschen Studienpatienten hatten ein durchschnittliches Alter von 60 Jahren in beiden Studienarmen. Die Geschlechtsverteilung war mit durchschnittlich 56 % Männern ebenfalls vergleichbar zwischen den beiden Studienarmen. Die deutschen Patienten der Studie PA-CL-05A/05B waren zu 100 % in beiden Studienarmen kaukasischer Abstammung und demnach zu 100 % nicht-hispanischer oder Latino-Ethnizität. Die Durchschnittsgrösse der deutschen Patienten in beiden Studienarmen war mit 172 cm gleich. Die deutschen Patienten der beiden Studienarme unterschieden sich bezogen auf die hier dargestellten Baselinecharakeristika am meisten im Hinblick auf Gewicht und BMI, wobei bei der Interpretation dieser Daten aufgrund der kleinen Patientenzahlen Vorsicht geboten ist: Die deutschen mit Sucroferric Oxyhydroxide behandelten Patienten waren mit einem Durchschnittsgewicht von 79 kg deutlich leichter als die mit Sevelamerkarbonat behandelten deutschen Patienten mit einem Durchschnittsgewicht von 89 kg. Bei gleicher Körpergröße spiegelt sich dieser Unterschied auch im BMI wider (Sucroferric Oxyhydroxide: 27 kg / m^2; Sevelamerkarbonat: 31 kg / m^2).

Die deutschen Patienten der FAS Studienpopulation der Studie PA-CL-05A/05B verhielten sich gegenüber der FAS Gesamtstudienpopulation dieser Studie wie folgt:

- Mit einem Durchschnittsalter von 60 Jahren waren die deutschen Patienten älter als die der FAS Studienpopulation insgesamt (Durchschnittsalter 56 Jahre)
- Die Geschlechtsverteilung der deutschen Patienten entsprach mit einem Anteil von 56 % Männern der der FAS Gesamtpopulation (58 % Männer).
- Die deutschen Patienten waren 100 % kaukasischer Abstammung, was auch der Abstammung der Mehrheit der FAS Studienpatienten insgesamt entspricht.
- Mit einer Durchschnittsgrösse von 172 cm waren die deutschen Patienten vergleichbar mit den Patienten der FAS Studienpopulation insgesamt (169 cm).
- Das Durchschnittsgewicht der deutschen Patienten entsprach dem Durchschnittsgewicht der FAS Studienpopulation insgesamt (83 kg)
- Der BMI der deutschen Patienten war mit dem der FAS Studienpatienten vergleichbar (28 kg / m^2 vs. 29 kg / m^2).

Tabelle 4-23: Charakterisierung der Studienpopulation: Demographische und Baselinecharakteristika der Patienten in der Studie nach Behandlungsgruppe – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus PA-CL-05A und PA-CL-05A/05B, **Teilpopulation (A2) FAS**

	FAS[y]		
	Total	**PA21**	**Sevelamerkarbonat**
	N = 776	**N = 526**	**N = 250**
Alter [Jahre]			
Mittelwert (SD)	55,4 (13,65)	55,4 (13,36)	55,3 (14,27)
Median	56,5	56,0	57,0
Min / Max	21,0 / 89,0	21,0 / 89,0	21,0 / 88,0
Geschlecht [Anzahl; %]			
Weiblich	334 (43,0 %)	237 (45,1 %)	97 (38,8 %)
Männlich	442 (57,0 %)	289 (54,9%)	153 (61,2 %)
Rasse [Anzahl; %]			
Kaukasisch	597 (76,9 %)	411 (78,1 %)	186 (74,4 %)
Schwarz oder Afro-amerikanisch	155 (20,0 %)	98 (18,6 %)	57 (22,8 %)
Asiatisch	9 (1,2 %)	5 (1,0 %)	4 (1,6 %)
Amerik. Indianer oder Ureinwohner Alaskas	1 (0,1 %)	1 (0,2 %)	0 (0,0 %)
Ureinwohner Hawais oder weitere pazifische Inselbewohner	5 (0,6 %)	4 (0,8 %)	1 (0,4 %)
Weitere	9 (1,2 %)	7 (1,3 %)	2 (0,8 %)
Ethnizität [Anzahl; %]			
Hispanisch oder Latino	95 (12,2 %)	68 (12,9 %)	27 (10,8 %)
Nicht Hispanisch oder Latino	681 (87,8 %)	458 (87,1 %)	223 (89,2 %)
Größe [cm]			
Mittelwert (SD)	169,0 (9,92)	168,9 (9,90)	169,4 (9,96)
Median	170,0	169,5	170,0
Min / Max	132,0 / 200,7	132,0 / 195,6	132,1 / 200,7

	FAS[y]		
	Total **N = 776**	**PA21** **N = 526**	**Sevelamerkarbonat** **N = 250**
BMI [kg / m^2]			
Mittelwert (SD)	29,5 (6,91)	29,3 (6,75)	29,7 (7,23)
Median	28,3	28,1	28,6
Min / Max	16,8 / 70,8	16,8 / 60,6	17,6 / 70,8
Gewicht [kg]			
Mittelwert (SD)	84,4 (21,74)	84,0 (21,73)	85,3 (21,79)
Median	81,5	80,7	83,7
Min / Max	40,0 / 168,0	40,0 / 168,0	45,3 / 163,9

N repräsentiert die Anzahl Patienten im jeweiligen Behandlungsarm.
n repräsentiert die Anzahl Patienten die in die Auswertung miteingegangen sind.
Quelle: Zusätzliche Analysen Vifor [Vifor Pharma 2014]

Die im Rahmen der Studie PA-CL-05A/05B behandelten Patienten der Teilpopulation A2 waren mit einem Durchschnittsalter von 55 Jahren in beiden Studienarmen vergleichbar (Tabelle 4-23). Mit einem Anteil von 54,9 %, bzw. 61,2 % männlichen Studienpatienten waren in dieser Studie im Sucroferric Oxyhydroxide-Behandlungsarm etwas weniger männliche Patienten enthalten, als im Sevelamerkarbonat-Behandlungsarm. In beiden Studienarmen war die Mehrzahl der Patienten kaukasischer Abstammung (Sucroferric Oxyhydroxide: 78,1 %; Sevelamer: 74,4 %). Weitere 18,6 % der Sucroferric Oxyhydroxide- und 22,8 % der Sevelamer-Patienten waren schwarzer oder afro-amerikanischer Abstammung. Dementsprechend war mit 87,1 %, bzw. 89,2 % die Mehrzahl der Patienten beider Studienarme nicht-hispanischer oder Latino-Ethnizität. Die beiden Studienarme der Teilpopulation A2 waren mit einer Durchschnittsgröße von 169 cm gleich groß und gleich schwer (84,4 kg). Dementsprechend unterschieden sich die beiden Behandlugnsarme der Teilpopulation A2 der Studie PA-CL-05A/05B auch nicht hinsichtlich BMI: Dieser betrug durchschnittlich 29,5 kg / m^2.

Die Patienten der Teilpopulation A2 unterschieden sich nicht von der FAS Gesamtpopulation der Studie PA-CL-05A/05B im Hinblick auf die oben dargestellten Baselinecharakteristika Alter, Geschlecht, Abstammung, Größe, Gewicht und BMI.

Tabelle 4-24: Charakterisierung der Studienpopulation: Demographische und Baselinecharakteristika der deutschen Patienten in der Studie nach Behandlungsgruppe – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus PA-CL-05A und PA-CL-05A/05B, **Teilpopulation (A2) FAS**

	FAS[y]		
	Total	**PA21**	**Sevelamerkarbonat**
	N = 15	**N = 9**	**N = 6**
Alter [Jahre]			
Mittelwert (SD)	58,4 (13,92)	59,3 (13,91)	57,0 (15,14)
Median	60,0	61,0	57,5
Min / Max	31,0 / 79,0	31,0 / 76,0	39,0 / 79,0
Geschlecht [Anzahl; %]			
Weiblich	7 (46,7%)	4 (44,4%)	3 (50,0%)
Männlich	8 (53,3%)	5 (55,6%)	3 (50,0%)
Rasse [Anzahl; %]			
Kaukasisch	15 (100,0%)	9 (100,0%)	6 (100,0%)
Schwarz oder Afro-amerikanisch	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Asiatisch	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Amerik. Indianer oder Ureinwohner Alaskas	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Ureinwohner Hawais oder weitere pazifische Inselbewohner	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Weitere	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Ethnizität [Anzahl; %]			
Hispanisch oder Latino	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Nicht Hispanisch oder Latino	15 (100,0%)	9 (100,0%)	6 (100,0%)
Größe [cm]			
Mittelwert (SD)	171,5 (7,06)	171,3 (6,26)	171,8 (8,75)
Median	172,0	170,0	173,5
Min / Max	160,0 / 182,0	164,0 / 180,0	160,0 / 182,0

	FAS[y]		
	Total **N = 15**	**PA21** **N = 9**	**Sevelamerkarbonat** **N = 6**
BMI [kg / m^2]			
Mittelwert (SD)	27,6 (5,23)	25,7 (3,49)	30,5 (6,41)
Median	26,9	25,0	30,9
Min / Max	20,2 / 39,4	21,9 / 33,7	20,2 / 39,4
Gewicht [kg]			
Mittelwert (SD)	81,3 (15,33)	75,5 (10,02)	90,0 (18,59)
Median	79,5	77,5	97,3
Min / Max	53,8 / 103,0	62,3 / 93,0	53,8 / 103,0

N repräsentiert die Anzahl Patienten im jeweiligen Behandlungsarm.
n repräsentiert die Anzahl Patienten die in die Auswertung miteingegangen sind.
Quelle: Zusätzliche Analysen Vifor [Vifor Pharma 2014]

Die Teilpopulation A2 der Studie PA-CL-05A/05B schloss ingesamt 15 Patienten ein, die in deutschen Studienzentren behandelt worden waren (Sucroferric Oxyhydroxide: 9 Patienten; Sevelamerkarbonat: 6 Patienten). Die Patientencharakteristika dieser deutschen Patienten sind in Tabelle 4-24 separat aufgeführt. Bei der Interpretation dieser Daten ist wiederum Vorsicht geboten, da die Patientenzahlen sehr klein sind. Die deutschen Studienpatienten hatten ein durchschnittliches Alter von 59,3, bzw. 57,0 Jahren im Sucroferric Oxyhydroxide- , bzw. im Sevelamerkarbonat-Studienarm. Im Sucroferric Oxyhydroxide- Studienarm waren mit 55,6 % etwas mehr Männer vertreten als im Sevelamer-Studienarm (50 %). Die deutschen Patienten der Teilpopulation A2 der Studie PA-CL-05A/05B waren, wie auch die entsprechenden Patienten der Gesamtpopulation, zu 100 % in beiden Studienarmen kaukasischer Abstammung und demnach zu 100 % nicht-hispanischer oder Latino-Ethnizität. Die Durchschnittsgrösse der deutschen Patienten in beiden Studienarmen war mit 171,3 , bzw. 171,8 cm praktisch identisch. Hinsichtlich Gewicht unterschieden sich die deutschen Patienten der Teilpopulation A2 aber: Mit einem Durchschnittsgewicht von 75,5 kg waren die mit Sucroferric Oxyhydroxide behandelten Patienten leichter als die entsprechenden mit Sevelamerkarbonat behandelten Patienten (90,0 kg). Entsprechend unterschied sich auch der durchschnittliche BMI der beiden Behandlungsarme (Sucroferric Oxyhydroxide: 25,7 kg / m^2; Sevelamerkarbonat: 30,5 kg / m^2).

Die deutschen Patienten der Teilpopulation A2 verhielten sich wie folgt zur Teilpopulation A2 der Studie PA-CL-05A/05B insgesamt:

- Mit einem Durchschnittsalter von 58 Jahren waren die deutschen Patienten der Teilpopulation etwas älter als die Patienten der Teilpopulation A2 insgesamt (55 Jahre)
- Mit einem Anteil an Männern von 53 % war die Geschlechtsverteilung der deutschen Patienten etwas ausgeglichener als in der Teilpopulation A2 insgesamt (57 % Männer).
- Sowohl die deutschen Patienten, wie auch die Teilpopulation A2 insgesamt waren überwiegend kaukasischer Abstammung (100 % vs. 77 %).
- Sowohl die deutschen Patienten, wie auch die Teilpopulation A2 insgesamt waren überwiegend nicht-hispanischer oder Latino-Ethnizität (100 % vs. 88 %).
- Mit einer Durchschnittsgröße von 172 cm waren die deutschen Patienten mit den Patienten der teilpopulation A2 insgesamt vergleichbar (169 cm).
- Mit einem Durchschnittsgewicht von 81 kg waren die deutschen Patienten etwas leichter als die Patienten der Teilpopulation A2 insgesamt (84 kg).
- Der BMI der deutschen Patienten war mit 27,6 kg / m^2 etwas geringer als der BMI der Patienten der Teilpopulation A2 insgesamt (29,5 kg / m^2).

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. 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.

Studie PA-CL-03A:

Diese 9-wöchige randomisierte, offene, aktiv-kontrollierte, multizentrische Dosisfindungs-Studie im Parallelgruppendesign verglich 5 unterschiedliche PA21-Dosierungen (1,25 g / Tag, 5,0 g / Tag, 7,5 g / Tag, 10,0 g / Tag oder 12,5 g / Tag) mit einer einzelnen Dosierung von Sevelamerhydrochlorid (HCl, 4,8 g / Tag, Dosisanpassungen waren nicht erlaubt) bei Hämodialyse-Patienten mit CKD. Nach einer 2-wöchigen Auswaschperiode wurden die Patienten randomisiert und bis zur 7. Woche behandelt und im Anschluss 2 Wochen nachbeobachtet.

Ziel dieser Studie war die Untersuchung der Fähigkeit unterschiedlicher Sucroferric Oxyhydroxide -Dosierungen, die Phosphatspiegel im Serum zu senken und die Bewertung der Wirksamkeits- / Sicherheitsprofile dieser Dosierungen.

Die Studie PA-CL-03A wurde als offene Studie durchgeführt. Aufgrund der verschiedenen Verabreichungsform der beiden Studienmedikamente (Kautabletten vs. Tabletten) sowie einem unterschiedlichen Einfluss auf die Stuhlfärbung war eine Verblindung nicht möglich. Zur Vermeidung von Verzerrungen durch das offene Design wurde der primäre Wirksamkeitsendpunkt (Serumphosphat) als objektiver Laborparameter durch ein Zentrallabor analysiert.

Die Patienten wurden in eine der sechs Behandlungsgruppen im Verhältnis 1:1:1:1:1:1 eingeteilt. Geplant war, dass jede Behandlungsgruppe bis zu 22 Patienten umfassen würde.

Unter Verwendung einer Randomisierungsliste wurden die Patienten in ihre Behandlungsgruppen durch eine zentrale Randomisierung mit Hilfe des IVRS eingeteilt. Im Rahmen der Randomisierung wurde nach geographischer Region, d. h. Europa versus USA, stratifiziert.

Primäres Zielkriterium war die Untersuchung der Wirkung unterschiedlicher Sucroferric Oxyhydroxide -Dosen auf die Senkung der Phosphatspiegel im Serum bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (*Chronic Kidney Disease*, CKD) unter Langzeit-Hämodialyse. Sekundäre Zielkriterien umfassten die Bewertung der Wirksamkeits-/ und Sicherheitsprofile verschiedener Dosierungen von Sucroferric Oxyhydroxide .

Insgesamt wurden 154 Patienten randomisiert und behandelt, die Verteilung auf die einzelnen Dosierungsgruppen mit Sucroferric Oxyhydroxide bzw. Sevelamer war wie folgt: 1,25 g / Tag N = 26; 5,0 g / Tag N = 26; 7,5 g / Tag N = 25; 10,0 g / Tag N = 27 oder 12,5 g / Tag N = 24; Sevelamerhydrochlorid 4,8 g (d.h. 6 Tabletten) / Tag N = 26.

Für die Auswertung wurden folgende Anaysesets definiert:

- *Safety set* (SAF)[27]: Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Patienten wurden in der Analyse entsprechend der erhaltenen Behandlung berücksichtigt.

- *Full analysis set* (FAS): Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die mindestens eine Wirksamkeitsbewertung nach Studienbeginn (unter Behandlung) vorlag.

- *Per-protocol set* (PPS): Alle Patienten aus dem FAS, die mit dem Protokoll übereinstimmten, d.h. Patienten ohne bedeutsame (*major*) Protokollverletzungen.

Subgruppen waren nicht prädefiniert.

Post hoc Subgruppenanalysen und Analysen einer Teilpopulation wurden auf Basis der Empfehlungen der G-BA-Beratung durchgeführt [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014a] (nähere Angaben siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Da Sucroferric Oxyhydroxide in zwei Studienarmen in nicht zulassungskonformer Dosierung verabreicht wurde, [Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France 2014] basieren die hier dargestellten Ergebnisse auf nachträglich durchgeführten Auswertungen der zulassungskonformen Dosierungen. Aufgrund der relativ geringen Patientenzahl dieser Phase II Dosisfindungsstudie wurden die drei Behandlungsarme, in denen zulassungskonforme Dosierungen von Sucroferric Oxyhydroxide verabreicht worden waren (entsprechend der randomisierten Therapiegruppe) (7,5 g / Tag, 10,0 g / Tag und 12,5 g / Tag) gepoolt ausgewertet und dargestellt.

Nach Überführung der Datensätze aus dem Original-Datenset der Studie in das „Clinical Data Interchange Standards Consortium“ Datenset fielen nachträglich Inkonsistenzen und Abweichungen von Algorithmen auf, die einen möglichen Einfluss auf die Ergebnisse der finalen Analysen hatten. Nach Erstellung einer Problemliste und Durchführung entsprechender Korrekturen wurde die finale Analyse wiederholt. (Details finden sich im Addendum des SAP vom 29.05.2012, Appendix 16.1.9) Das Datenset wurde nicht neu geöffnet und es wurden keine Daten verändert.

[27] Im Studienbericht der Studie PA-CL-05A/05B wird das die Sicherheitspopulation mit „SS“ abgekürzt. Da die in diesem Dossier dargestellten Daten mehrheitlich auf nachträglich durchgeführten Zusatzanalysen beruht, in denen die Sicherheitspopulation mit der Abkürzung „SAF“ bezeichnet wurde, wurde hier im Dossier die Abkürzung „SAF“ verwendet. Es bestanden keine inhaltlichen oder numerischen Unterschiede zwischen den Sicherheitspopulationen „SS“ und „SAF“.

Studie PA-CL-05A/05B:

Bei dieser Studie handelt es sich um eine randomisierte, aktiv-kontrollierte, multizentrische Studie der Phase 3 mit offenem Studiendesign, die zur Untersuchung der Langzeitsicherheit, Verträglichkeit und Effektivität von Sucroferric Oxyhydroxide (Velphoro) im Vergleich zu Sevelamerkarbonat bei Dialyse-Patienten mit Hyperphosphatämie über 52 Wochen durchgeführt wurde. Die Effektivität wurde an Hand des Serumphosphatspiegels beurteilt. Die Studie bestand aus zwei sequentiellen Teilen (PA-CL-05A und PA-CL-05B). Die Baselinecharakteristika der Patienten in den beiden Studienarmen waren vergleichbar (Tabelle 4-15). Die hohe Anzahl teilnehmender Patienten steigert zudem die Aussagekraft der Studie im Vergleich zu kleineren Studien.

Zunächst wurde die Patienten in Teil 1 der Studie **(PA-CL-05A)** im Verhältnis 2:1 zu Sucroferric Oxyhydroxide (N = 710) und Sevelamer (N = 349) randomisiert. Nach Abschluss der 12-wöchigen Titrationsperiode und der folgenden 12-wöchigen Erhaltungstherapie wurden 99 Patienten, welche diese 24 Wochen mit einem kontrollierten Phosphatspiegel (< 1,78 mmol / L (=5,5 mg / dL) in Woche 20 beendeten, in eine sozusagen „eingebettete“ Studie mit spezifischer Fragestellung im Verhältnis 1:1 re-randomisiert (Phase 2 der Studie PA-CL-05A): Über 3 Wochen wurde Sucroferric Oxyhydroxide in der Erhaltungsdosis (MD; maintenance dose; N = 50) mit einer Niedrigdosis (LD; low dose: 1,25 g / Tag; N = 49). Weder Fragestellung noch Vergleichstherapie sind für die Nutzenbewertung von Sucroferric Oxyhydroxide (Velphoro) relevant, weshalb die Resultate dieser „eingebetteten“ Studie im vorliegenden Dossier unberücksichtigt bleiben.

Im Anschluss an PA-CL-05A wurden die verfügbaren Patienten in **PA-CL-05B** (Teil 2 der Studie) aufgenommen: Einschlusskriterien waren der Abschluss von PA-CL-05A (Ausnahme: die in der „eingebetteten“ Studie auf die Niedrigdosis von Sucroferric Oxyhydroxide (Velphoro) randomisierten Patienten (N = 49) waren von der Teilnahme an PA-CL-05B ausgeschlossen) sowie die Einwilligung des Patienten, die Studie fortzusetzen. Patienten mit Hyperkalzämie, Hypokalzämie sowie stark erhöhten ALT oder AST Werten zu Ende von PA-CL-05A) waren von der Teilnahme am zweiten Teil der Studie (PA-CL-05B) ebenfalls ausgeschlossen.

Vor dem Einschluss von Patienten in Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde die Stichprobengröße erhöht (Protokolländerung 2 vom 04.07.2011), um eine, den regulatorischen Anforderungen bzgl. langfristiger Sicherheitsdaten genügende, Anzahl Patienten sicherzustellen.

Von den verfügbaren Patienten (PA21: N = 509; Sevelamer: N = 293) nahmen 391 Patienten im PA21-Behandlungsarm und 268 Patienten im Sevelamerarm letztlich teil. Diese wurden für weitere 28 Wochen entsprechend ihrer ursprünglichen Randomisierung weiter mit Sucroferric Oxyhydroxide (Velphoro) oder Sevelamer behandelt. (Tabelle 4-25; Abbildung 2)

Tabelle 4-25: Patienteneinschluss in Teil 2 der Studie (PA-CL-05B)

Table 15 Subject Enrolment in PA-CL-05B. All Subjects Randomised

Parameter	PA21 (N=710) n (%)	Sevelamer (N=349) n (%)	Total (N=1,059) n (%)
Completed PA-CL-05A Stage 1/Stage 2[1]	509 (71.7%)	293 (84.0%)	802 (75.7%)
Not eligible for enrolment in PA-CL-05B[2]	47(6.6%)	0 (0.0%)	47 (4.4%)
Potentially eligible for enrolment in PA-CL-05B	462 (65.1%)	293 (84.0%)	755 (71.3%)
Enrolled in PA-CL-05B[3]	391(84.6%)	268 (91.5%)	659 (87.3%)
Potentially eligible but did not enrol	71(15.4%)	25 (8.5%)	96 (12.7%)
Reason for not enrolling[4]			
Did not meet eligibility criteria for 05B	14 (19.7%)	6 (24.0%)	20 (20.8%)
Adverse events[5]	6 (8.5%)	1 (4.0%)	7 (7.3%)
Pregnant or not using adequate contraception	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Subject non-compliance	4 (5.6%)	1 (4.0%)	5 (5.2%)
Subject did not provide consent	34 (47.9%)	16 (64.0%)	50 (52.1%)
Investigator decision	4 (5.6%)	0 (0.0%)	4 (4.2%)
Other[6]	9 (12.7%)	1 (4.0%)	10 (10.4%)

1 Includes the 5 subjects that received 05B drug in error for Stage 2 and were enrolled directly into 05B.
2 Includes subjects who received the LD in Stage 2, including Subject 144-902 who was randomised to the MD group but received LD in error.
3 Percentage was computed on the total number of those eligible for enrolment in PA-CL-05B.
4 The percentages were computed based on the total number of eligible subjects that did not enrol.
5 These subjects (Subjects 807-901, 828-909, 832-929, 883-919) were not continued into the PA-CL-05B study for adverse events, but the subjects were not included in the database as having withdrawn for the adverse events.
6 The remaining reasons categorised as "other" include reason unknown and subject moved to another facility.
Notes: LD = Low dose; MD = Maintenance dose.
Source: Section 14.1, Table 14.1.1.2; Appendix 16.2, Listing 16.2.4.

Im vorliegenden Dossier werden sowohl die Resultate des ersten Studienteils (PA-CL-05A) wie auch die Ergebnisse der integrierten Analyse beider Studienteile (PA-CL-05A/05B) nach dem Intention-To-Treat Prinzip, d. h. auf Basis der in Teil 1 der Studie (PA-CL-05A) randomisierten Patienten dargestellt.

Teil 1 der Studie (PA-CL-05A) wurde in 3 Regionen in 174 Zentren und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) in 143 der 174 Zentren durchgeführt.

Die in Teil 1 (PA-CL-05A) und in Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) eingeschlossenen Patienten waren repräsentativ für die erwachsene Patientenpopulation mit terminaler Niereninsuffizienz. Beide Studienarme waren im Hinblick auf Patientencharakteristika und Krankheitsmerkmale generell ausgeglichen. Die in die Teil 1 (PA-CL-05A) und in Teil 2 (PA-CL-05B) eingeschlossenen Patienten waren sowohl auf Basis der eingeschlossenen Zentren als auch der Anzahl randomisierter Patienten gleichmäßig auf die Studienregionen verteilt und unterschieden sich kaum bzgl. der Verteilung der Zentren auf die verschiedenen Regionen, differierten aber vor allem darin, dass in Teil 2 (PA-CL-05B) etwas weniger Patienten aus den

US Zentren und dafür etwas mehr Patienten aus den weiteren Zentren im Rest der Welt rekrutiert wurden (USA: 40 % vs. 44 % für PA-CL-05A und -05B; „Weitere“: 29 % vs. 36 % für PA-CL-05A und -05B; EU: 22 % vs. 20 % für PA-CL-05A und -05B). Der Patientenfluss in beiden Studien von der Randomisierung bis zum Ende von Teil 2 der Studie war ebenfalls vergleichbar. Die ursprüngliche Randomisierung in Teil 1 der Studie (PA-CL-05A) blieb für die Vergleichstherapie bis zum Ende von Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) erhalten. Die auf Sucroferric Oxyhydroxide randomisierte Patientengruppe von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A) blieb während Teil 1 und Teil 2 der Studie ebenfalls auf dem Medikament. Der Tatsache, dass in der, für die im Zusammenhang mit der Nutzenbewertung von Sucroferric Oxyhydroxidenicht relevanten, in PA-CL-05A „eingebetteten“ Studie (Phase 2 von PA-CL-05A: Sucroferric Oxyhydroxide Erhaltungsdosis vs. Niedrigdosis) eine Re-Randomisierung stattfand und nicht alle Patienten in PA-CL-05B übergingen, ist im Rahmen des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene bei Bewertung der Ergebnisse zu unterschiedlichen Messzeitpunkten Rechnung zu tragen.

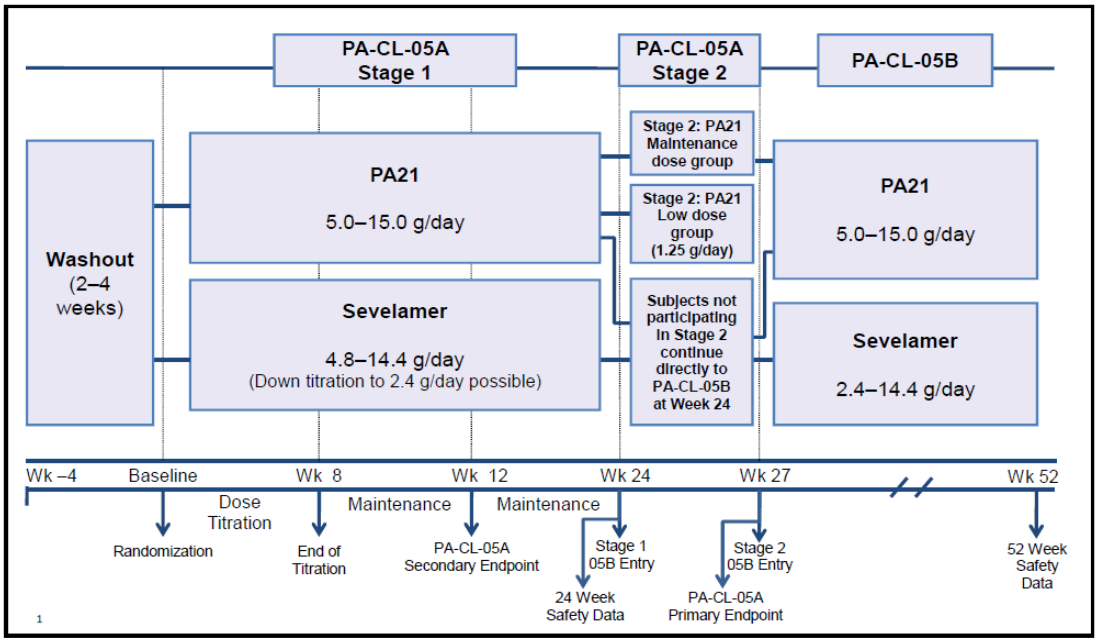


Figure 1 Study Design

Abbildung 2: Studiendesign der Studie 05A/05B (Datenquelle: Integrated CSR for PA-CL-05A and PA-CL-05B; 1 August 2013)

Studienmedikation:

- Sucroferric Oxyhydroxide (Velphoro): Kautabletten mit 2,5 g oder 1,25 g
    - PA-CL-05A, Phase 1: Die Dosis von Sucroferric Oxyhydroxide (Verwendung von Tabletten mit 2,5 g) wurde bzgl. Sicherheit und Effektivität titriert, um eine Erhaltungsdosis (MD) für jeden Patienten zu erreichen. Die Behandlung wurde nach 12 Wochen Titrationsphase über weitere 12 Wochen mit der Erhaltungsdosis, d. h. mit einer Dauer von insgesamt 24 Wochen, fortgesetzt. Die maximale Dosis lag bei 15,0 g / Tag (6 Tabletten / Tag), die minimale Dosis bei 5,5 g / Tag (2 Tabletten / Tag).
    - PA-CL-05A, Phase 2: Eine Anzahl von 99 Patienten, die mit Sucroferric Oxyhydroxide behandelt wurden, wurde re-randomisiert (1:1) und erhielt entweder die Erhaltungs- oder eine Niedrigdosis Sucroferric Oxyhydroxide unter Verwendung von Tabletten mit 1,25 g 1x täglich für weitere 3 Wochen.
    - PA-CL-05B: Die Patienten setzten die bereits etablierte Erhaltungsdosis, die in Woche 24 gegeben wurde, fort (bzw. in Woche 27 für Patienten in der MD-Gruppe aus Phase 2 von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A)).

Aktive Kontrollbehandlung:

- Sevelamer(karbonat)tabletten mit 800 mg
    - PA-CL-05A: Die Dosis wurde bzgl. Sicherheit und Effektivität titriert, um eine Erhaltungsdosis (MD) für jeden Patienten zu erreichen. Diese Behandlung wurde in Phase 1 über 24 Wochen fortgesetzt. Maximale Dosis war 14,4 g / Tag (18 Tabletten / Tag) und die minimale Dosis war 2,4 g / Tag (3 Tabletten / Tag).
    - PA-CL-05B: Die Behandlung wurde, wie in Woche 24 in Teil 1 der Studie PA-CL-05A erhalten, fortgesetzt.

Für den ersten Teil der Studie (PA-CL-05A) wurden folgende **Endpunkte** festgelegt: Primärer Endpunkt war die Feststellung der Überlegenheit einer Sucroferric Oxyhydroxide - Erhaltungsdosis (*MD; maintenance dose*) im Vergleich zur Niedrigdosis (*LD; low dose*) hinsichtlich des Erhalts eines phosphatsenkenden Effekts bei Patienten unter HD. Sekundärer Endpunkt war die Feststellung der Nicht-Unterlegenheit von Sucroferric Oxyhydroxide (Velphoro) im Vergleich zu Sevelamerkarbonat (Renvela) bzgl. eines phosphatsenkenden Effekts bei Dialyse-Patienten. Die Fallzahlberechnung wurde auf den sekundären Endpunkt ausgerichtet. Weiterhin wurden unerwünschte Ereignisse und Labordaten zur Erfassung des Sicherheitsprofils untersucht.

Im zweiten Teil der Studie (PA-CL-05B) war das primäre Studienziel die Einschätzung der Langzeitsicherheit und Verträglichkeit von Sucroferric Oxyhydroxide . Das sekundäre Studienziel in Bezug auf die Wirksamkeit war die Langzeitwirkung von Sucroferric

Oxyhydroxide bzgl. des Serumphosphats im Vergleich zu Sevelamer. Das sekundäre Studienziel in Bezug auf die Sicherheit war der Vergleich der Sicherheit und Verträglichkeit von Sucroferric Oxyhydroxide und Sevelamer.

Daten, die in den aufeinanderfolgenden Teilen der Studie PA-CL-05A und PA-CL-05B erfasst wurden (52 bis 55 Wochen Behandlungszeit) wurden als integrierte Analyse bzgl. Effektivität und Sicherheit auf Basis der in PA-CL-05A randomisierten Patienten ausgewertet.

Alle Sicherheitsanalysen wurden über die gesamten Behandlungsgruppen dargestellt. Für die integrierte Analyse von Laborwerten wurde der Sicherheitsendpunkt über beide Studienteile hinweg als der letzte vorhandene Wert seit Studienbeginn (post-baseline) definiert, der spätestens 7 Tage nach der letzten Einnahme der Studienmedikation bzw., falls später, spätestens 7 Tage nach der letzten Studienvisite erfasst wurde. Diesbezüglich wurde der Woche 24-PA-CL-05A-Endpunkt als der letzte vorhandene Wert seit Studienbeginn (post-baseline) in Phase 1 aus PA-CL-05A definiert, der spätestens 7 Tage nach der letzten Einnahme der PA-CL-05A-Studienmedikation in Phase 1 und vor der ersten Einnahme der PA-CL-05B-Studienmedikation erfasst wurde. Auswertungen, die auf Laborwerten basieren, berücksichtigen nicht die Phase 2 des ersten Teils der Studie (PA-CL-05A). Der PA-CL-05B-Endpunkt wurde als der letzte vorhandene Wert seit Studienbeginn (post-baseline) definiert, der spätestens 7 Tage nach der letzten Einnahme der Studienmedikation in Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) erfasst wurde.

Der UE-Meldezeitraum begann mit der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung durch den Patienten und endete mit der Nachbeobachtungs-Visite der Studie, 14 Tage nach der letzten Einnahme der Studienmedikation. Unerwünschte Ereignisse, die nach der 1. Dosis der Studienmedikation in Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) auftraten, wurden dem zweiten Teil der Studie (PA-CL-05B) zugeordnet. Unerwünschte Ereignisse, die zum Zeitpunkt des Studienabschluss noch andauerten, wurden vom Prüfarzt durch Kontakt mit dem Patienten solange nachbeobachtet, bis eine Behebung oder Stabilisierung eintraf. Das Auftreten von UEs und alle weiteren Sicherheitsanalysen aus den PA-CL-05A/05B-Daten schlossen die für diese Nutzenbewertung aufgrund der Vergleichstherapie nicht relevante Phase 2 für die Sucroferric Oxyhydroxide -Behandlungsgruppen ein, nicht jedoch für die Sevelamer-Gruppe, was einen tendenziell konservativen Ansatz der Auswertung, d. h. eher zu Lasten von Sucroferric Oxyhydroxide (Velphoro) gehend, darstellt..

Für jedes UE dokumentierte der Prüfarzt das Anfangsdatum, den Zusammenhang mit der Studienmedikation oder der Behandlung, jegliche getroffene Maßnahme, das Datum der Auflösung (oder die Tatsache, dass es weiterhin andauerte bzw. chronifizierte), das Ergebnis oder ob das UE schwerwiegend war. Wenn möglich meldete der Prüfarzt eine Diagnose anstatt nur Anzeichen und Symptome oder anormale Laborparameter.

Alle in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehenden UEs (d. h. UEs, die gemäß Einschätzung des Prüfarztes in Zusammenhang mit der Studienmedikation standen) wurden bis zu deren Abklingen oder Stabilisierung nachbeobachtet. Falls ein Kontakt mit dem

Patienten nicht möglich war, wurde er als „lost to follow-up“ registriert. UEs, die nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation standen, wurden nach der Nachbeobachtungs-Visite (der Studie) nicht mehr nachverfolgt.

SAEs wurden bis 30 Tage nach der letzten Einnahme von Studienmedikation erfasst.

Die folgenden beiden **Analysesets für die integrierte Analyse beider Studienteile (05A und 05B)** wurden untersucht und im Dossier dargestellt:

- Full Analysis Set (FAS): Das FAS für die integrierte Analyse PA-CL-05A/05B umfasst alle Patienten, welche in Teil 1 der Studie (PA-CL-05A) randomisiert waren, mindestens eine Dosis der randomisierten Behandlung erhalten hatten und mindestens eine Wirksamkeitsbewertung seit Studienbeginn hatten (post-baseline).

- Sicherheits-Set (SAF): Das Sicherheits-Set (Safety Set, SAF) umfasst alle randomisierten Patienten des ersten Teils der Studie (PA-CL-05A), die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen hatten. Die Sicherheitsdaten aus beiden Studienteilen (PA-CL-05A und PA-CL-05B) wurden für dieses SAF zusammengefasst. Die Patienten dieser Gruppe wurden basierend auf der tatsächlich erhaltenen Behandlung analysiert.

Für das vorliegende Dossier wurde weiterhin – neben den Subgruppen (siehe Abschnitt 4.2.5.5) – eine Teilpopulation (A2) retrospektiv ausgewertet und dargestellt: Diese orientiert sich an der Darstellung aus der Nutzenbewertung zu BindRen [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013b] sowie der Bestimmung der ZVT durch den G-BA und umfasst Patienten, bei denen kalzium- und aluminiumhaltige Phosphatbinder (auch in Kombination) laut Fachinformation kontraindiziert sind (z. B. Hyperkalzämie). Diese Subpopulation wurde operationalisiert als alle Patienten mit

- Kalzium $\geq$ 2,54 mmol / L am Ende der Auswaschphase, und / oder
- Ca x P Produkt > 4,5 mmol2 / L2 am Ende der Auswaschphase.

Datenmanagement: Ein DSMB (Data and Safety Monitoring Board) wurde eingesetzt, um die Fortschritte, die Sicherheitsdaten und - wenn nötig - die kritischen Wirksamkeits-endpunkte der Studie zu bewerten. Das unverblindete DSMB bestand aus Ärzten mit Fach-kenntnis in den relevanten klinischen Spezialgebieten und mindestens einem Biostatistiker mit Erfahrung im Umgang mit statistischen Methoden in klinischen Studien und der anschließenden Analyse von Studiendaten. Das DSMB erhielt die eCRF-Daten in Form von Tabellen und Listen, wie im SAP vom 21. September 2012 für die Interimanalyse definiert. Das DSMB bewertete das Nutzen/Risiko-Verhältnis für die Studienteilnahme und überwachte externe Faktoren, welche für die Studie relevant waren, einschließlich wissenschaftlicher und therapeutischer Entwicklungen, die eventuell die Sicherheit der Teilnehmer gefährden könnten. Basierend auf der beobachteten Wirkung oder unerwünschten Wirkungen sprach das

DSMB dem Sponsor Empfehlungen bezüglich der Fortsetzung, dem Abbruch oder zu Änderungen der Studie aus (siehe DSMB-Satzung, Sucroferric Oxyhydroxide Phase III-Programme [finale Version v. 12. September 2011] und die Hauptdokumente der Konferenz). [Vifor Pharma 2011]

In Teil 1 der Studie (PA-CL-05A) wurden insgesamt 1.055 Patienten behandelt (von 1.059 randomisierten Patienten): 707 erhielten Sucroferric Oxyhydroxide und 348 Sevelamer. Für die Teilnahme am 2. Teil der Studie standen im 504 (PA21) bzw. 268 (Sevelamer) Patienten zur Verfügung. Aufgenommen („enrolled“) wurden 391 (PA21) bzw. 268 (Sevelamer) Patienten. Beendet wurde die Studie von 322 (PA21) bzw. 227 (Sevelamer) Patienten.

Patienten beendeten die Studienteilnahme für Teil 1 der Studie (PA-CL-05A) bei Visite 16 nach 24 Wochen (Phase 1) oder nach Visite 19 nach 27 Wochen (Phase 2). Patienten, die an Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) teilnahmen, beendeten die Teilnahme nach Visite 8 nach zusätzlichen 28 Wochen Behandlung (insgesamt 52 bis 55 Wochen). [Vifor Pharma 2013]

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext:

Um die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext zu überprüfen wurden die Charakteristika der Studienpatienten mit den Charakteristika von Patienten der Routineversorgung in Deutschland verglichen. Die Charakteristika von Patienten der Routineversorgung in Deutschland wurden denselben Datenquellen entnommen, die zur Berechnung der Anzahl Patienten der Zielpopulation und der Anzahl Patienten mit Zusatznutzen im Rahmen von Modul 3 verwendet wurden. Es wurden demnach die jeweils aktuellsten Daten folgender Quellen herangezogen: Die DOPPS-Studie (2011) (DOPPS 4) sowie die Auswertungen der MNC-Medical Netcare GmbH (Berichtsjahr 2013). [Arbor Research Collaborative for Health 2011a, Arbor Research Collaborative for Health 2011b, Arbor Research Collaborative for Health 2011c, Arbor Research Collaborative for Health 2011d, Arbor Research Collaborative for Health 2011e, MNC-Medical Netcare GmbH 2014]

Die DOPPS-Studie berichtet ausschließlich Daten über Hämodialysepatienten, wogegen die MNC-Medical Netcare GmbH sowohl Patientencharakteristika von Hämo- als auch von Peritonealdialysepatienten darstellt. Die Daten der DOPPS-Studie umfassen erwachsene Hämodialysepatienten (≥ 18 Jahre), die Auswertungen der MNC-Nedical Netcare GmbH umfassen alle Altersgruppen.

Das Durchschnittsalter der deutschen erwachsenen Hämodialysepatienten wird in der DOPPS-Studie mit 67,08 Jahren angegeben [Arbor Research Collaborative for Health 2011a] Das Durchschnittalter aller der im Jahr 2013 dialysepflichtigen Fälle mit neu begonnener Nierenersatztherapie (Peritonealdialyse und Hämodialyse) beträgt nach MNC 66,44 Jahre. [MNC-Medical Netcare GmbH 2014]

Mit einem Durchschnittsalter von 61-62 Jahren (Gesamtpopulation), bzw. 60-61 Jahren (Teilpopulation A2) waren die Patienten der Studie PA-CL-03A jünger als die in der DOPPS

Studie und der MNC Auswertung erfassten deutschen Patienten. Dies trifft umso mehr auf die Patienten der Studie PA-CL-05A/05B zu, deren Durchschnittsalter in der Gesamtpopulation 56 Jahre und in der Teilpopulation A2 55 Jahre betrug. Dies gilt auch bei Betrachtung nur der deutschen Patienten in dieser Studie (Durchschnittsalter 60 Jahre (Gesamtpopulation) bzw. 58 Jahre (Teilpopulation A2)).

Sowohl DOPPS 4 (2011), wie auch MNC Medical Netcare berichten von einem Anteil der männlicher Dialysepatienten von 61-62 % (Tabelle 4-26).

Dieser Geschlechterverteilung entspricht anteilsmäßig die Gesamtpopulation der Studie PA-CL-03A (ITT-Population). Sowohl die Teilpopulation A2 dieser Studie (Anteil männlicher Studienteilnehmer 50-59 % über die verschiedenen Studienarme hinweg) wie auch Gesamt- bzw. Teilpopulation A2 der Studie PA-CL-05A/05B (Anzeil männlicher Patienten: 58 % bzw. 57 % in den jeweiligen Studienarmen) weisen gegenüber den Angaben für die in der DOPPS- und der MNC- Studie erfassten deutschen Patienten eine ausgeglichenere Geschlechterverteilung auf. Die Geschlechterverteilung rein der deutschen Patienten der Gesamt- bzw. der Teilpopulation A2 der Studie PA-CL-05A/05B (Anteil männlicher Patienten: 56 % bzw. 53 %) folgt der Geschlechterverteilung aller Patienten in PA-CL-05A/05B. Insgesamt kann aber die Geschlechterverteilung aller ausgewerteten Populationen in den Studien PA-CL-03A und PA-CL-05A/05B als hinreichend übereinstimmend mit der Geschlechterverteilung der in Deutschland mit Dialyse behandelten Patienten betrachtet werden. Die Interaktionstests der Gesamtpopulation zeigten, dass sich die Wirkung von Sucroferric Oxyhydroxide im Vergleich zu Sevelamer bei Männern und Frauen im Bezug auf die Endpunkte „Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie“ (in der Auswertung nach PT), „Patienten mit Der Anteil der unterschiedlichen Rassen an den dialysepflichtigen Patienten wird in der DOPPS Studie mit einem Anteil von 98,3 % weißer, sowie 0,5 % schwarzer und 0,5 % asiatischer (respektive 0,5 % Andere) Bevölkerung angegeben. [Arbor Research Collaborative for Health 2011a] Das MNC-Medical Netcare Register enthält keine Angaben zur Rasse/Ethnizität. [Arbor Research Collaborative for Health 2011d]

Mit einem Anteil von 94-96 % weißen / kaukasischen Patienten entsprechen die Patienten der Studie PA-CL-03A, sowohl was Gesamtpopulation, wie auch die Teilpopulation A2 betrifft dem deutschen Versorgungskontext. Mit einem Anteil von 77 % Patienten kaukasischer Abstammung, sowohl in der Gesamtpopulation wie auch in der Teilpopulation A2, liegt deren Anteil in der Studie PA-CL-05A/05B etwas unter dem der Patientenpopulation der DOPPS-Studie – eine unmittelbare Folge des multinationalen Studiendesigns. Die für die in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien durchgeführten Interaktionstests identifizierten Rasse als Effektmodifikator, bestätigten jedoch das Ergebnis der Gesamtpopulation und der Teilpopulation A2 für die für den deutschen Versorgungskontext primär relevante Gruppe („Weiss“).

Im MNC-Medical Netcare Register wurde sowohl der BMI als auch die Körpergröße und das Gewicht zwar für die statistischen Auswertungen herangezogen, aber nicht als einzelne Patientencharakteristika separat berichtet. Eine Darstellung dieser Patientencharakteristika ist daher an dieser Stelle nicht möglich. Der BMI der dialysepflichtigen deutschen

Hämodialysepatienten wird in der DOPPS-Studie mit 26,53 angegeben. [Arbor Research Collaborative for Health 2011b]

Mit einem durchschnittlichen BMI von 27 kg / m^2 entsprechen demnach sowohl die Patienten der Gesamt- wie auch die Patienten der Teilpopulation A2 der Studie PA-CL-03A dem BMI der routinemäßig in Deutschland mit Hämodialyse behandelten Patienten. Die in Studie PA-CL-05A/05B eingeschlossenen Patienten sind mit einem BMI von 29, bzw. 30 kg / m^2 für die Gesamt- bzw. Teilpopulation A2 etwas übergewichtiger. Der BMI der in dieser Studie eingeschlossenen deutschen Patienten entspricht mit 28 kg / m^2 (Gesamt- und Teilpopulation A2) ungefähr dem in DOPPS-Studie genannten.

Da in der DOPPS-Studie nur Hämodialysepatienten eingeschlossen wurden, gibt es keine Informationen zum Anteil der Peritonealdialysepatienten an der Gesamtheit der Dialysepatienten.

Der Anteil der Hämodialyse als Behandlungsform im Berichtsjahr 2013 der MNC-Medical Netcare GmbH beträgt 95,05 %. [MNC-Medical Netcare GmbH 2014] In Studie PA-CL-03A waren nur Hämodialysepatienten eingeschlossen. In Studie PA-CL-05A/05B betrug der Anteil Hämodialysepatienten insgesamt 91,9 %, der Anteil mit Peritonealdialyse behandelter Patienten betrug 8,1 %. Somit entsprechen beide zu Sucroferric Oxyhydroxid für diese Nutzenbewertung verfügbaren Studien weitgehend auch der deutschen Versorgungssituation.

In der DOPPS-Studie wird angegeben, dass bei 34,0 % der deutschen Hämodialysepatienten ein Diabetes die Ursache für die ESRD darstellt. [Arbor Research Collaborative for Health 2011e] In den Auswertungen der MNC-Medical Netcare GmbH (Berichtsjahr 2013) wird die diabetische Nephropathie mit 26,10 % als häufigste renale Grunderkrankung der berichteten deutschen Dialysepatienten angegeben. Eine vaskuläre Nephropathie wird mit 20,62 % der Patienten als zweit-, andere Nierenerkrankungen (19,29 %) als dritthäufigste renale Grunderkrankung berichtet. [MNC-Medical Netcare GmbH 2014] Eine glomerulärische Nephropathie (ohne diabetische) stellt mit einem Anteil von 17,83 % die vierthäufigste renale Grunderkrankung dar. Zystennieren, interstitielle Nephropathie und Systemerkrankungen bilden die verbleibenden renalen Grunderkrankungen. [MNC-Medical Netcare GmbH 2014]

In der Studie PA-CL-03A lag der Anteil Patienten mit einer vaskulären Nephropathie als renaler Grunderkrankung zwischen 12,5 % und 28 %, der mit Glomerulopathie zwischen 21 % und 32 %. Für diese Studie sind Spannen angegeben, dass die Anteile getrennt für die verschiedenen in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Therapiearme dargestellt sind. Die entsprechenden Anteile in der DOPPS Studie betragen 21 % und 18 %. Diese entsprechenden Anteile der DOPPS Studie werden mit 21 % und 18 % angegeben.. Bei der Gesamtpopulation der Studie PA-CL-05A/05B wurde für 28 % der Patienten als Grund für die terminale Niereninsuffizienz Diabetes mellitus angegeben. Dieser Anteil bewegt sich annähernd in der Größenordnung, die in der DOPPS Studie angegeben wurde (34 %).

In der DOPPS-Studie werden keine Informationen zur renalen Grunderkrankung der deutschen Dialysepatienten gegeben, jedoch werden Komorbiditäten der

Hämodialysepatienten berichtet: Mit einem Anteil von 95,9 % stellt der Bluthochdruck die häufigste Komorbidität dar, die koronararterielle Erkrankung (48,6 %) folgt an zweiter, Diabetes Mellitus (45,8 %) an dritter Stelle.

Bei der Gesamtpopulation der Studie PA-CL-03A betrug der Anteil Patienten mit Bluthochdruck 67 % bis 83 %, derjenigen mit Diabetes Mellitus 30 % bis 39 %. Der entsprechende Anteil bei der Gesamtpopulation der Studie PA-CL-05A/05B betrug 87 % (Bluthochdruck) und 21 % (Diabetes Mellitus). Weitere 15,7 % litten an koronararteriellen Erkrankungen. Der Anteil Patienten mit Bluthochdruck in den verfügbaren Studien bewegt sich daher in einer vergleichbaren Größenordnung wie in der DOPPS-Studie. Die in die für die Nutzenbewertung verfügbaren Studien eingeschlossenen Patienten unterschieden sich jedoch hinsichtlich des Anteils an Patienten mit Diabetes Mellitus und Patienten mit koronararteriellen Erkrankungen. Was beide Studien jedoch gemeinsam haben mit den deutschen DOPPS Daten ist, dass in sie chronisch kranke Patienten mit multiplen Komorbiditäten beschrieben werden.

In den Auswertungen der MNC-Medical Netcare GmbH werden keine Angaben zu den Begleitmedikationen der Dialysepatienten gemacht. In Tabelle 4-26 werden die fünf häufigsten Medikationen in der DOPPS Studie dargestellt. Die häufigste Medikation bei deutschen Dialysepatienten stellen die ESAs dar (Erythropoese-stimulierende Substanzen = Erythropoiesis-stimulating agent). 89,4 %. 82,2 % der deutschen Hämodialysepatienten nehmen Phosphatbinder ein, 79,3 % Eisen (IV oder oral). Vitamin D (IV oder oral) stellt mit 77,8% anteilig die vierthäufigste Medikation bei deutschen Dialysepatienten dar. 47,1 % nehmen kalziumbasierte Phosphatbinder ein.

Die verfügbaren Angaben hinsichtlich Begleitmedikationen lassen sich nur bedingt vergleichen, wobei keine verbindliche Aussage zu treffen ist darüber, ob dies unterschiedlichen Patientenkollektiven oder unterschiedlichen Erhebnugsmethoden oder einer Kombination geschuldet ist: In Studie PA-CL-03A wurden 69 % bis 84 % der Studienpatienten je nach Behandlungsarm (einschließlich der beiden aufgrund der nicht zulassungskonformen Dosierung bei der Nutzenbewertung nicht berücksichtigten Sucroferric Oxyhydroxid Behandlungsarme) mit ESAs behandelt, in der DOPPS Studie 89,4 %. Zwischen 29 % und 42 % derselben Studienpatienten erhielten Vitamin D, in der DOPPS-Studie waren dies 78 %. . Der Anteil Patienten der Gesamtpopulation der Studie PA-CL-05A/05B, die ESAs erhielten betrug 84 % und war somit mit den DOPPS Daten vergleichbar. Auch der Anteil Patienten, die mit Phosphatbindern behandelt wurden bzw. vor Studienbeginn mit Phosphatbindern behandelt worden waren war mit 83 % mit den DOPPS Daten (82 %) vergleichbar. Dabei erhielten 47 % der DOPPS Patienten kalziumhaltige Phosphatbinder, in Studie PA-CL-05A/05B waren vor Studienbeginn bereits 65 % der Patienten mit kalziumhaltigen Phosphatbindern vorbehandelt worden. Waren 79 % der DOPPS Patienten mit oralem oder intravenös verabreichtem Eisen behandelt worden, so betrug der entsprechende Anteil in der PA-CL-05A/05B Studie mindestens 64 %. (Der entsprechende Höchstwert lässt sich aus den verfügbaren Daten nicht ablesen.) In der DOPPS-Studie waren 78 % der Patienten mit Vitamin D behandelt worden, in der Studie PA-

CL-05A/05B betrug der Anteil lediglich 28 %. Wie bei den Komorbiditäten zeigen die verfügbaren Daten Gemeinsamkeiten und Unterschiede zwischen den Studienpatienten und den DOPPS Daten, jedoch zeigen die Daten als wesentliches Ergebnis, dass sowohl die DOPPS Patienten, wie auch die Studienpatienten jeweils mit mehreren Medikamenten behandelt wurden.

Der Dialyseparameter Kt/V wird sowohl in der DOPPS-Studie als auch in der Datenauswertung der MNC-Medical Netcare GmbH berichtet. Die Darstellung erfolgt bei MNC pro Quartal und als arithmetisches Mittel aller Fälle in Deutschland. (Tabelle 4-26) DOPPS berichtet die Werte der Hämodialysepatienten nach Stufen; über 50 % der Patienten hatten Kt/V-Werte zwischen 1,20 und 1,59. Nur 12,9 der deutschen Patienten wiesen einen Wert < 1,20 auf. Die restlichen 36,2 % der Patienten hatten Werte von ≥ 1,60. Mit einem Baseline-Durchschnittswert von 1,6 Kt / V waren die in Studie PA-CL-05A/05B eingeschlossenen Patienten demnach den im Rahmen der MNC Auswertung berichteten Werten von 1,579-1,588 Kt / V sehr ähnlich.

Auch mit einer durchschnittlichen Zeit seit erster Dialyse von 4,3 Jahren (52 Monaten) waren die Patienten der Gesamtpopulation der Studie PA-CL-05A/05B den DOPPS Patienten (4,8 Jahre) sehr ähnlich. Für die Studie PA-CL-03A gab es keine vergleichbaren Angaben.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Angaben über die in den Studien PA-CL-03A und PA-CL-05A/05B eingeschlossenen Patienten zwar in einigen Punkten von den in der DOPPS-Studie und dem MNC Medical Netcare Bericht eingeschlossenen Patienten abweichen, insgesamt die Populationen jedoch bezüglich wesentlicher Parameter vergleichbar waren: Die Studienpatienten waren tendenziell eher jünger, eher weiblicher und etwas übergewichtiger als die deutschen Patienten der Routineversorgung laut DOPPS & MNC Medical Netcare. Hinsichtlich der Ursache für die terminale Niereninsuffizienz, renaler Grunderkrankung, Komorbiditäten und Begleitmedikamente ließen sich die verfügbaren Daten der Studienpatienten nur bedingt mit den DOPPS, bzw. MNC Daten vergleichen, wobei sich keine verbindliche Aussage darüber machen lässt, ob diese Abweichungen auf unterschiedliche Patientenkollektive, unterschiedliche Erhebungsmethoden oder eine Kombination zurückzuführen ist. Hinsichtlich Abstammung, Art der Dialyse, Zeit seit erster Dialyse und Dialyseparameter Kt / V sind die Studienpatienten repräsentativ für den deutschen Versorgungskontext und es erscheint klar, dass es sich sowohl bei den Studienpatienten, wie auch bei die den deutschen Patienten der DOPPS und der MNC-Studie um chronisch kranke Patienten mit multiplen Komorbiditäten handelt. Die verfügbaren Daten geben keinen Grund zur Annahme, dass sich die Studienergebnisse der Gesamtpopulation und der Teilpopulation A2 nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragen lassen.

Tabelle 4-26: Patientencharakteristika der deutschen Dialysepatienten [Arbor Research Collaborative for Health 2011a, Arbor Research Collaborative for Health 2011b, Arbor Research Collaborative for Health 2011c, Arbor Research Collaborative for Health 2011d, Arbor Research Collaborative for Health 2011e, MNC-Medical Netcare GmbH 2014]

	DOPPS 4[a]	**MNC-Medical Netcare[b]**

	Jahr 2011	**Berichtsjahr 2013**
Alter [Jahre] (SE)		
Mittelwert	67,08 (0,60)	66,44[c]
Median	70,13	k.a.
Min / Max	21,0 / 89,0	k.a.
N	1.972	4.624
Geschlecht [Anzahl; %]		
Weiblich	765 (38,8 %)	1763 (38,1 %)
Männlich	1.207 (61,2 %)	2861 (61,9 %)
N	1.972	4.624
Rasse [Anzahl; %]		
Weiss	1.937 (98,3 %)	k.a.
Schwarz	9 (0,5 %)	k.a.
Asiatisch	10 (0,5 %)	k.a.
Andere	14 (0,7 %)	k.a.
N	1.937	k.a.
Ethnizität [Anzahl; %]		
Hispanisch oder Latino	k.a.	k.a.
Nicht Hispanisch oder Latino	k.a.	k.a.
Größe [cm]		
Mittelwert (SD)	k.a.	k.a.
Median	k.a.	k.a.
Min / Max	k.a.	k.a.
BMI [kg / m^2] (SE)		
Mittelwert	26,53 (0,14)	k.a.
Median	25,96	k.a.
N	644	k.a.
Gewicht [kg]		
Mittelwert	k.a.	k.a.
Median	k.a.	k.a.
Min / Max	k.a.	k.a.
Dialysetyp [Anzahl; %]		
HD	nur Hämodialysepatienten	95,05 %
PD		4,95 %
Zeit seit erster Dialyse [Jahre] (SE)		

	DOPPS 4[a] **Jahr 2011**	**MNC-Medical Netcare[b]** **Berichtsjahr 2013**
Mittelwert	4,83 (0,33)	k.a.
Median	3,18	k.a.
Min / Max	k.a.	k.a.
N	1.966	k.a.
Renale Grunderkrankung [Anzahl; %]		
Glomeruläre Nephritis (ohne diabetische)	k.a.	17,83 %
Diabetische Nephropathie	k.a.	26,10 %
Vaskuläre Nephropathie	k.a.	20,62 %
Zystennieren	k.a.	6,50 %
Interstitielle Nephropathie	k.a.	6,46 %
Systemerkrankungen	k.a.	3,20 %
Andere Nierenerkrankungen	k.a.	19,29 %
Komorbiditäten[f]		
Bluthochdruck	644 / 672 (95,9 %)	k.a.
Koronararterielle Erkrankung	333 / 671 (48,6 %)	k.a.
Diabetes	303 / 675 (45,8 %)	k.a.
Kardiale Erkrankung (kein CAD oder CHF)e	233 / 599 (38,8 %)	k.a.
Periphere Gefässerkrankung	219 / 672 (33,0 %)	k.a.
Diabetes als Ursache einer ESRD [Anzahl; %]	680 / 1.972 (34,5 %)	k.a.
Dialyseparameter (Kt/V-Werte) für Hämodialysepatienten [%; (n)]		Kt/V: arithmetischer Mittelwert aller Fälle in Deutschland[d]
< 1,20	12,9 % (63)	1.Quartal: 1,588 2.Quartal: 1,582 3.Quartal: 1,579 4.Quartal: 1,587
1,20-1,59	50,9 % (251)	
≥ 1,60	36,2 % (169)	
Medikationen		
ESA	547 / 612 (89,4 %)	k.a.
Phosphatbinder	509 / 617 (82,2 %)	k.a.
Eiseneinnahme (IV oder oral)	485 / 622 (79,3 %)	k.a.
Vitamin D Einnahme (IV oder oral)	486 / 632 (77,8 %)	k.a.
Kalziumbasierter Phosphatbinder	282 / 617 (47,1 %)	k.a.

a: Die Daten der DOPPS-Studie beziehen sich nur auf Hämodialysepatienten
b: MNC-Medical Netcare berichtet Daten des Berichtsjahr 2013 und umfasst alle Hämo- und Peritonealdialysepatienten.
c: Bezieht sich auf die Anzahl der Im Berichtsjahr begonnenen Nierenersatztherapien mit Hämo- und Peritonealdialyse.
d: MNC-Medical Netcare GmbH gibt ebenfalls arithmetische Mittelwerte für alle Fälle in Deutschland pro

	DOPPS 4[a] **Jahr 2011**	**MNC-Medical Netcare[b]** **Berichtsjahr 2013**
Quartal an (1. Quartal: 2,494; 2. Quartal: 2,454; 3.Quartal: 2,455; 4.Quartal: 2,487), aber da sich der Großteil der Patienten einer Hämodialyse unterzieht, sind die Daten für die Peritonealdialyse zu vernachlässigen. e: Für den Anteil der kardialen Erkrankungen (kein CAD oder CHF) standen nur Daten aus dem Jahr 2007 zur Verfügung. f: Es wurden die fünf häufigsten Komorbiditäten der deutschen Hämodialysepatienten der DOPPS-Studie berichtet. CAD = Coronary artery disease CHF = Congestive heart failure IV = intravenös		

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-27: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
PA-CL-03A	ja	ja	nein	nein	ja	nein	niedrig
PA-CL-05A	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
PA-CL-05A/B	ja	ja	nein	nein	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

PA-CL-03A: In dieser 9-wöchigen randomisierten, offenen, aktiv-kontrollierten, multizentrische Dosisfindungs-Studie im Parallelgruppendesign wurde die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt, die Gruppenzuteilung war verdeckt. Eine Verblindung von Patient und Behandler wurde nicht durchgeführt, da die Tabletten (PA21 und Sevelamer) auf verschiedene Art eingenommen werden müssen - ein Double-Dummy-Design hätte zu einer unverhältnismäßig hohen Tablettenlast geführt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung konnte nicht festgestellt werden. Eine mögliche Verzerrung könnte durch die festgelegten Dosierungen bedingt sein – auch in der Behandlungsgruppe unter Sevelamer war keine Dosisanpassung erlaubt. Mit einer Dosis von 4,8 g (d.h. 6 Tabletten) Sevelamer (HCl) pro Tag, wurde eine Dosis gegeben, die in der Fachinformation als Dosis für das Ende der Titrationsphase angegeben wird. Es können jedoch gemäß Fachinformation bis zu 7g/Tag gegeben werden (bis zu 5 Tabletten á 800mg pro Mahlzeit), bis zu 14g/Tag wurden problemlos vertragen. Eine ausdrückliche Höchstdosis wird nicht genannt. Somit könnte aufgrund der festen, jedoch vergleichsweise niedrigen Dosis Sevelamer möglicherweise eine Verzerrung zu Ungunsten von Sevelamer bestehen [Genzyme 2011]. Insgesamt wird jedoch das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

PA-CL-05A: In dieser randomisierten, kontrollierten, offenen Studie liegt eine adäquate Erzeugung und Zuweisung der Randomisierungssequenz bzw. der Zuteilung (IVRS) vor. Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden

müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen. Ein Placebo hätte zu einer sofortigen Entblindung aufgrund von Unterschieden in der Stuhlfarbe bei Patienten, die PA21 einnehmen, geführt (welcher aufgrund des Eisengehalts in den PA21-Tabletten verfärbt wird). Zudem beeinflusste das offene Design nicht den primären Wirksamkeitsendpunkt (Serumphosphat), welcher als objektiver Laborparameter von einem von 2 Zentrallaboren analysiert wurde. Die Auswertung der Sicherheitsdaten und - wenn nötig - der kritischen Wirksamkeitsendpunkte wurden von einem DMSB beurteilt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder weitere verzerrende Faktoren wurden nicht festgestellt Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde daher als niedrig beurteilt.

PA-CL-05A/05B: Die integrierte Auswertung des ersten Teils der Studie (PA-CL-05A) mit einer Dauer von 24 Wochen und des zweiten Teils der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Teil 1 der Studie (PA-CL-05A). Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Insgesamt nahmen an Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) im Arm unter PA21 nur 55,1 % und im Sevelamerarm nur 76,8 % der ursprünglich in den jeweiligen Armen randomisierten Patienten teil. Die Auswertung erfolgte für alle Patienten der Gesamtpopulation (FAS: alle randomisierten, behandelten Patienten mit mindestens einer Wirksamkeitsbeurteilung nach Studienbeginn), entsprechend rund 97% der ursprünglich randomisierten Patientengruppe. Die Differenz an weiterhin teilnehmenden Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen betrug über 20% und ist damit Ursache für ein hohes Verzerrungspotential.. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung konnte nicht festgestellt werden. Insgesamt muss jedoch das Verzerrungspotential auf Studienebene für alle Endpunkte als hoch beurteilt werden.

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.

Die folgenden Endpunkte wurden sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der Teilpopulation A2 berichtet und werden daher nur einmal dargestellt.

Tabelle 4-28: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Gesamtpopulation und für Teilpopulation A2

Studie	Mortalität	Patienten mit kardio-vaskulärem Ereignis	Patienten mit kardialen Störungen	Patienten mit vaskulären Störungen	Patienten mit Störungen des Nervensystems	Patienten mit sympto-matischer vertebraler und non-vertebraler Fraktur
PA-CL-03A	ja	ja	ja	ja	ja	ja
PA-CL-05A	ja	ja	ja	ja	ja	ja
PA-CL-05A/B	ja	ja	ja	ja	ja	ja

Studie	Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie (nach PTs), FAS	Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie (nach Laborwerten), FAS	Patienten mit anhaltender Hyper-kalzämie, FAS	Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie (nach PTs), SAF	Patienten mit sympto-matischer Hyperkalzämie (nach Laborwerten), SAF
PA-CL-03A	ja	ja	nein	ja	ja
PA-CL-05A	ja	ja	ja	ja	ja
PA-CL-05A/B	ja	ja	ja	ja	ja

Studie	Patienten mit anhaltender Hyperkalzämie, SAF	Patienten mit hyperkalzämischer Krise, FAS	Patienten mit hyper-kalzämischer Krise, SAF	Compliance (70-120% der vorgesehenen Tabletten-menge)	Compliance (80-120% der vorgesehenen Tabletten-menge)
PA-CL-03A	nein	ja	nein	nein	ja
PA-CL-05A	ja	ja	ja	ja	ja
PA-CL-05A/B	ja	ja	ja	ja	ja

Studie	Veränderungen im Serum-phosphat-spiegel	Veränderungen im Serum-kalziumspiegel	Gesundheitsbezogene LQ, SF-36	Tablettenlast („pill burden“)	Patienten mit Hospitali-sierung
PA-CL-03A	ja	ja	nein	ja	ja
PA-CL-05A	ja	ja	ja	ja	ja

PA-CL-05A/B	ja	ja	Der Endpunkt „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ wurde in der Auswertung PA-CL-05A berichtet.	ja	ja

Studie	Patienten mit UE	Patienten mit SUE	Patienten mit Therapieabbruch wegen UE	Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: milde UE	Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: moderate UE
PA-CL-03A	ja	ja	ja	ja	ja
PA-CL-05A	ja	ja	ja	ja	ja
PA-CL-05A/B	ja	ja	ja	ja	ja

Studie	Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: schwere UE	Patienten mit metabolischer Azidose	Patienten mit Hyperphosphatämie (nach PTs)	Patienten mit Hyperphosphatämie (nach Laborwerten)
PA-CL-03A	ja	ja	ja	ja
PA-CL-05A	ja	ja	ja	ja
PA-CL-05A/B	ja	ja	ja	ja

Studie	Patienten mit anhaltender Hyperphosphatämie	Patienten mit Hypophosphatämie (nach PTs)	Patienten mit Hypophosphatämie (nach Laborwerten)	Patienten mit anhaltender Hypophosphatämie	Patienten mit Hypokalzämie (nach PTs)
PA-CL-03A	nein	ja	ja	nein	ja
PA-CL-05A	ja	ja	ja	ja	ja
PA-CL-05A/B	ja	ja	ja	ja	ja

Studie	Patienten mit Hypokalzämie (nach Laborwerten)	Patienten mit Hyperparathyreoidismus (nach PTs)	Patienten mit Hyperparathyreoidismus (nach Laborwerten)	Patienten mit Diarrhö: milde Diarrhö	Patienten mit Diarrhö: moderate Diarrhö
PA-CL-03A	ja	ja	ja	ja	ja
PA-CL-05A	ja	ja	ja	ja	ja
PA-CL-	ja	ja	ja	ja	ja

05A/B

Studie	Patienten mit Diarrhö: schwere Diarrhö	Patienten mit Übelkeit	Patienten mit Übelkeit (SUE)	Patienten mit Erbrechen	Patienten mit Erbrechent (SUE)
PA-CL-03A	ja	ja	ja	ja	ja
PA-CL-05A	ja	ja	ja	ja	ja
PA-CL-05A/B	ja	ja	ja	ja	ja

Studie	Patienten mit verringertem Appetit	Patienten mit verringertem Appetit (SUE)	Patienten mit Obstipation	Patienten mit Obstipation (SUE)	Patienten mit gastro-intestinalen Störungen (SUE)
PA-CL-03A	ja	ja	ja	ja	ja
PA-CL-05A	ja	ja	ja	ja	ja
PA-CL-05A/B	ja	ja	ja	ja	ja

Studie	Patienten mit GI-Blutungen	Patienten mit Hyperkaliämie	Patienten mit Anämie	Anämie (SUE)
PA-CL-03A	ja	ja	ja	ja
PA-CL-05A	ja	ja	ja	ja
PA-CL-05A/B	ja	ja	ja	ja

Der Vergleich der Baselinecharakteristika der Studienpatienten der für die Nutzenbewertung von Sucroferric Oxyhydroxide verfügbaren klinischen Studien zeigt, dass sowohl die Patienten der Gesamtpopulation, wie auch die Patienten der Teilpopulation A2 mit den in Deutschland in der Routineversorgung behandelten Patienten im Bezug auf wesentliche Parameter vergleichbar sind (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Aus diesem Grund wird eine separate Betrachtung der einzelnen Endpunkte im Bezug auf den deutschen Versorgungskontext als nicht notwendig angesehen.

4.3.1.3.1 <Endpunkt> – Gesamtpopulation RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

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

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe 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

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

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.

*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**.*

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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.

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.

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

4.3.1.3.1.1 <Mortalität> – RCT

4.3.1.3.1.1.1 <Endpunkt Gesamtmortalität> – RCT

Tabelle 4-29: Operationalisierung von <Endpunkt Gesamtmortalität>

Studie	Operationalisierung
PA-CL-03A	Todesfälle im Studienzeitraum.
PA-CL-05A	Todesfälle im Studienzeitraum. Die im PA21-Behandlungsarm erfassten Ereignisse schließen auch die Ereignisse ein, die sich in der drei-wöchigen Phase 2 ereigneten, obwohl Phase 2 aufgrund des nicht mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie konformen Vergleichs der PA21 Erhaltungsdosis mit der PA21 Niedrigdosis für die Nutzenbewertung nicht relevant ist.
PA-CL-05A/05B	Todesfälle im Studienzeitraum. Die im PA21-Behandlungsarm erfassten Ereignisse schließen auch die Ereignisse ein, die sich in der drei-wöchigen Phase 2 des ersten Teils der Studie (PA-CL-05A) ereigneten, obwohl Phase 2 aufgrund des nicht mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie konformen Vergleichs der PA21 Erhaltungsdosis mit der PA21 Niedrigdosis für die Nutzenbewertung nicht relevant ist.

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt Gesamtmortalität> 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
PA-CL-03A	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
PA-CL-05A	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
PA-CL-05A/05B	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch

PA-CL-03A: Bei einem niedrigen Verzerrungspotenzial auf Studienebene, keinen Hinweisen auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte, sowie adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Mortalität“ trotz des offenen Designs der Studie als niedrig beurteilt, da die Mortalität einen objektiv erfassbaren Endpunkt darstellt.

PA-CL-05A: Für den Endpunkt „Mortalität“ wurde das Verzerrungspotential trotz des offenen Designs der Studie als niedrig beurteilt, da es sich um einen objektiv erfassbaren Endpunkt handelt und keine weiteren Verzerrungsfaktoren vorlagen.

PA-CL-05A/B: Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden.

Tabelle 4-31: Ergebnisse für <Endpunkt Gesamtmortalität> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS**

Studien	**PA21**	**Vergleichstherapie**	**PA21 vs. Vergleichstherapie**		
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert**	**Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert**	**Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert**
Studie gegen Sevelamer HCl					
PA-CL-03A[a,b]	0 / 74 (0,0 %)	0 / 24 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.
Studie gegen Sevelamerkarbonat					
PA-CL-05A[a,c]	13 / 694 (1,9 %)	7 / 347 (2,0 %)	0,929 [0,374; 2,306] 0,873	0,927 [0,367; 2,345] 0,873	0,144 [-1,664; 1,952] 0,876
PA-CL-05A/05B[a,c]	20 / 694 (2,9 %)	14 / 347 (4,0 %)	0,714 [0,365; 1,397] 0,325	0,706 [0,352; 1,415] 0,326	1,153 [-1,309; 3,615] 0,359

a: Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]
b: Auswertung des FAS N = 98
c: Auswertung des FAS N = 1.041
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
FAS = Full Analysis Set
KI = Konfidenzintervall
HCl = Hydrochlorid
In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.

In der Studie PA-CL-03A traten keine Todesfälle auf. In der Studie PA-CL-05A/05B traten unter PA21 20 (2,9 %) und unter Sevelamerkarbonat 14 (4,0 %) Todesfälle auf. Im Studienbericht der Studie PA-CL-05A/05B wurden 21 Todesfälle berichtet, aber da der Tod eines

mit PA21 behandelten Patienten nach dem Ende der PA-CL-05A-Phase eintrat, konnte er nicht mehr in die 05A Datenbank aufgenommen werden und ist somit nicht in der Auswertung berücksichtigt. Dies würde jedoch nicht zu grundsätzlich anderen Ergebnissen führen. In Teil 1 der Studie PA-CL-05A/05B, PA-CL-05A, traten dabei mit 13 (1,9 %) und 7 (2,0 %) Todesfällen im PA21- und im Sevelamer-Behandlungsarm ein gleich großer Anteil an Todesfällen auf.

Weder Studie 03A noch Studie 05A/05B zeigen einen Unterschied zwischen PA21 und Sevelamer im Hinblick auf die Gesamtmortalität. Dies traf ebenfalls auf die Auswertung des ersten Teils der Studie PA-CL-05A/05B, PA-CL-05A zu. In Studie 03A konnte aufgrund des Fehlens von Todesfällen keine statistische Analyse durchgeführt werden. Die in Studie 05A/05B beobachtete höhere Gesamtmortalität im Sevelamer Arm war jedoch statistisch nicht signifikant (p = 0,325).

Die hier dargestellten Daten basieren im Gegensatz zu den CSRs auf Auswertungen des FAS, da die Mortalität in der IQWiG Bewertung des Colestilan Dossiers im Zusammenhang mit der Wirksamkeit dargestellt wurde. [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013b]

4.3.1.3.1.2 <Morbidität> – RCT

4.3.1.3.1.2.1 <Endpunkt Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis> – RCT

Tabelle 4-32: Operationalisierung von <Endpunkt Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis

Studie	Operationalisierung
PA-CL-03A	Kardiovaskuläre Ereignisse waren im Studienbericht nicht berichtet. Der Endpunkt wurde mittels zwei verschiedener Operationalisierungen abgebildet, die beide den Zeitraum der Erfassung von UEs umfassten: 1. Jedes unerwünschte Ereignis, das mittels einer der folgenden PTs berichtet wurde: • acute coronary syndrome (Akutes Koronarsyndrom) • acute myocardial infarction (Akuter Myokardinfarkt) • angina pectoris (Angina pectoris) • angina unstable (instabile Angina) • ECG signs of myocardial ischaemia (Myokardischämie laut EKG) • myocardial infarction (Myokardinfarkt) • myocardial ischaemia (Myokardischämie) • troponin increased (erhöhter Troponinwert) 2. Alle Störungen, die zu einer der beiden Systemorganklassen ”Kardiale Störungen” (2a) und ”Vaskuläre Störungen” (2b) der MedDRA-Klassifikationgerechnet werden.
PA-CL-05A	Kardiovaskuläre Ereignisse waren im Studienbericht nicht berichtet. Der Endpunkt wurde mittels zwei verschiedener Operationalisierungen abgebildet, die beide den Zeitraum der Erfassung von UEs umfassten: 1. Jedes unerwünschte Ereignis, das mittels einer der folgenden PTs berichtet wurde: • acute coronary syndrome (Akutes Koronarsyndrom) • acute myocardial infarction (Akuter Myokardinfarkt) • angina pectoris (Angina pectoris) • angina unstable (instabile Angina) • ECG signs of myocardial ischaemia (Myokardischämie laut EKG) • myocardial infarction (Myokardinfarkt) • myocardial ischaemia (Myokardischämie) • troponin increased (erhöhter Troponinwert) 2. Alle Störungen, die zu einer der beiden Systemorganklassen ”Kardiale Störungen” (2a) und ”Vaskuläre Störungen” (2b) der MedDRA-Klassifikationgerechnet werden., Für die Auswertung des den PA21-Behandlungsarms wurde auch die drei-wöchige Phase 2 des ersten Teils der Studie (PA-CL-05A) berücksichtigt.
PA-CL-05A/05B	Kardiovaskuläre Ereignisse waren im Studienbericht nicht berichtet. Der Endpunkt wurde mittels zwei verschiedener Operationalisierungen abgebildet, die beide den Zeitraum der Erfassung von UEs umfassten: 1. Jedes unerwünschte Ereignis, das mittels einer der folgenden PTs berichtet wurde: • acute coronary syndrome (Akutes Koronarsyndrom) • acute myocardial infarction (Akuter Myokardinfarkt) • angina pectoris (Angina pectoris) • angina unstable (instabile Angina) • ECG signs of myocardial ischaemia (Myokardischämie laut EKG) • myocardial infarction (Myokardinfarkt) • myocardial ischaemia (Myokardischämie) • troponin increased (erhöhter Troponinwert) 2. Alle Störungen, die zu einer der beiden Systemorganklassen ”Kardiale Störungen” (2a) und ”Vaskuläre Störungen” (2b) der MedDRA-Klassifikationgerechnet werden. Für die Auswertung des den PA21-Behandlungsarms wurde auch die drei-wöchige

Phase 2 des ersten Teils der Studie (PA-CL-05A) berücksichtigt.

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis 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
PA-CL-03A	niedrig	nein	ja	ja	nein/ja	hoch/niedrig
PA-CL-05A	niedrig	nein	ja	ja	nein/ja	hoch/niedrig
PA-CL-05A/05B	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch

PA-CL-03A: Für den Endpunkt „Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis“ wird das Verzerrungspotential für die Auswertung der Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis aufgrund des offenen Designs der Studie sowie der Operationalisierung auf der Basis von preferred terms als hoch und die Auswertung der Patienten mit kardialen bzw. vaskulären Störungen auf der Basis von SOCs als niedrig eingeordnet.

PA-CL-05A: Für den Endpunkt „Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis“ wird das Verzerrungspotential für die Auswertung der Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis aufgrund des offenen Designs der Studie sowie der Operationalisierung auf der Basis von preferred terms als hoch und die Auswertung der Patienten mit kardialen bzw. vaskulären Störungen auf der Basis der SOCs als niedrig eingeordnet..

PA-CL-05A/B: Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips muss somit das Verzerrungspotential auch für die Auswertungen diesen Endpunktes als hoch beurteilt werden.

Tabelle 4-34: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis, kardialen und vaskulären Störungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS**

Studien	**PA21**	**Vergleichstherapie**	**PA21 vs. Vergleichstherapie**		
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert**	**Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert**	**Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert**
Studie gegen Sevelamer HCl PA-CL-03A[a,b]					
1. Kardiovaskuläres Ereignis (event)	1 / 74 (1,4 %)	0 / 24 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.
2a. Kardiale Störungen (disorder)	3 / 74 (4,1 %)	0 / 24 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.
2b. Vaskuläre Störungen (disorder)	4 / 74 (5,4 %)	4 / 24 (16,7 %)	0,324 [0,088; 1,199] 0,091	0,286 [0,066; 1,246] 0,095	11,261 [-5,909; 28,432] 0,199
Studie gegen Sevelamerkarbonat					
PA-CL-05A[a,c]					
1. Kardiovaskuläres Ereignis (event)	19 / 694 (2,7 %)	6 / 347 (1,7 %)	1,583 [0,638; 3,929] 0,322	1,600 [0,633; 4,043] 0,321	-1,009 [-2,861; 0,843] 0,286
2a. Kardiale Störungen (disorder)	70 / 694 (10,1 %)	33 / 347 (9,5 %)	1,061 [0,716; 1,572] 0,769	1,067 [0,691; 1,650] 0,769	-0,576 [-4,590; 3,438] 0,778
2b. Vaskuläre Störungen (disorder)	95 / 694 (13,7 %)	48 / 347 (13,8 %)	0,990 [0,717; 1,366] 0,949	0,988 [0,680; 1,436] 0,949	0,144 [-4,640; 4,929] 0,953
PA-CL-05A/05B[a,c]					
1. Kardiovaskuläres Ereignis (event)	27 / 694 (3,9 %)	9 / 347 (2,6 %)	1,500 [0,713; 3,154] 0,285	1,520 [0,707; 3,269] 0,284	-1,297 [-3,538; 0,945] 0,257
2a. Kardiale Störungen (disorder)	93 / 694 (13,4 %)	51 / 347 (14,7 %)	0,912 [0,665; 1,251] 0,567	0,898 [0,621; 1,299] 0,568	1,297 [-3,570; 6,164] 0,602
2b. Vaskuläre Störungen	149 / 694 (21,5 %)	84 / 347 (24,2 %)	0,887 [0,702; 1,121]	0,856 [0,631; 1,162]	2,738 [-3,482; 8,957]

Studien	PA21	Vergleichstherapie	PA21 vs. Vergleichstherapie		
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
(disorder)			0,315	0,318	0,388

a: Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]
b: Auswertung des FAS N = 98
c: Auswertung des FAS N = 1.041
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
FAS = Full Analysis Set
KI = Konfidenzintervall
HCl = Hydrochlorid
In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.

Kardiovaskuläres Ereignis (event)

In der Studie PA-CL-03A erlitt kein Patient unter Sevelamerhydrochlorid und ein Patient unter PA21 ein kardiovaskuläres Ereignis. In der Studie PA-CL-05A/05B erlitten 3,9 % der mit PA21 und 2,6 % der mit Sevelamerkarbonat behandelten Patienten ein kardiovaskuläres Ereignis. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (p = 0,285). In Teil 1 dieser Studie, PA-CL-05A, erlitten 19 (2,7 %) Patienten im PA21- und 6 (1,7 %) Patienten im Sevelamer-Behandlungsarm ein kardiovaskuläres Ereignis. Dieser Unterschied war ebenfalls nicht signifikant (p = 0,322).

Kardiale Störungen (disorder)

In Studie PA-CL-03A erlitten 3 Patienten (4,1 %) im PA21 Behandlungsarm und kein Patient im Sevelamer Behandlungsarm eine kardiale Störung. In Studie PA-CL-05A/05B waren 93 (13,4 %) PA21 Patienten und 51 (14,7 %) Sevelamer Patienten von einer kardialen Störung betroffen. In Teil 1 dieser Studie, PA-CL-05A, erlitten 70 Patienten (10,1 %) unter PA21 und 33 Patienten (9,5 %) unter Sevelamer eine kardiale Störung. Der Unterschied in den beiden Behandlungsgruppen war weder in PA-CL-05A, noch in der Gesamtstudie PA-CL-05A/05B statistisch signifikant (p = 0,769 bzw. p = 0,567, respektive).

Vaskuläre Störungen (disorder)

In Studie PA-CL-03A waren sowohl unter PA21 und unter Sevelamer jeweils 4 Patienten von einer vaskulären Störung betroffen. Dies entspricht 5,4 % der PA21 und 16,7 % der Sevelamer Patienten (p = 0,091). In Studie PA-CL-05A/05B erlitten insgesamt 149 (21,5 %) der PA21 Patienten und 84 (24,5 %) der Sevelamer Patienten eine kardiale Störung (p = 0,315). Betrachtet man nur den ersten Teil dieser Studie, PA-CL-05A, so traten bei 95 (13,7 %) der PA21 Patienten und bei 48 (13,8 %) der Sevelamer Patienten eine kardiale Störung auf (p = 0,949). Der Anteil Patienten mit kardialen Störungen unterschied sich weder in Studie PA-CL-03A, noch in Studie PA-CL-05A/05B statistisch signifikant zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

4.3.1.3.1.2.2 <Endpunkt Patienten mit Störungen des Nervensystems> – RCT

Tabelle 4-35: Operationalisierung von <Endpunkt Patienten mit Störungen des Nervensystems>

Studie	Operationalisierung
PA-CL-03A	Anzahl Patienten mit Störungen des Nervensystems (jedes UE, dass in der SOC " Störungen des Nervensystems" auftritt. Die Auswertung umfasst den Zeitraum der Erfassung von UEs.
PA-CL-05A	Anzahl Patienten mit Störungen des Nervensystems (jedes UE, dass in der SOC " Störungen des Nervensystems" auftritt. Die Auswertung umfasst den Zeitraum der Erfassung von UEs.
PA-CL-05A/05B	Anzahl Patienten mit Störungen des Nervensystems (jedes UE, dass in der SOC " Störungen des Nervensystems" auftritt. Die Auswertung umfasst den Zeitraum der Erfassung von UEs.

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt Patienten mit Störungen des Nervensystems> 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
PA-CL-03A	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
PA-CL-05A	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
PA-CL-05A/05B	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch

PA-CL-03A: Auf Studienebene besteht ein niedriges Verzerrungspotenzial; für den Endpunkt „Patienten mit Störungen des Nervensystems" liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte vor. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt wird trotz des offenen Designs der Studie als niedrig beurteilt, da dieser Endpunkt auf der Basis von Systemorganklassen (SOC) operationalisiert und ausgewertet werden konnte. Diese Klassen stellen systematischen Klassifikationen dar und sind daher für eine Verzerrung weniger anfällig als Preferred Terms.

PA-CL-05A: Für den Endpunkte Endpunkt „Patienten mit Störungen des Nervensystems" wird das Verzerrungspotential trotz des offenen Designs der Studie als niedrig beurteilt, da die Auswertung auf der Basis der systematischen Klassifikation von SOCs stattfand.

PA-CL-05A/B: Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch" bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der

ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Störungen des Nervensystems> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS**

Studien	**PA21**	**Vergleichstherapie**	**PA21 vs. Vergleichstherapie**		
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert**	**Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert**	**Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert**
Studie gegen Sevelamer HCl					
PA-CL-03A[a,b]	2 / 74 (2,7 %)	1 / 24 (4,2 %)	0,649 [0,061; 6,842] 0,719	0,639 [0,055; 7,374] 0,720	1,464 [-7,521; 10,449] 0,749
Studie gegen Sevelamerkarbonat					
PA-CL-05A[a,c]	65 / 694 (9,4 %)	40 / 347 (11,5 %)	0,813 [0,560; 1,179] 0,274	0,793 [0,523; 1,203] 0,276	2,161 [-2,075; 6,398] 0,317
PA-CL-05A/05B[a,c]	104 / 694 (15,0 %)	61 / 347 (17,6 %)	0,852 [0,639; 1,138] 0,278	0,826 [0,585; 1,168] 0,281	2,594 [-2,675; 7,862] 0,335

a: Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]
b: Auswertung des FAS N = 98
c: Auswertung des FAS N = 1.041
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
FAS = Full Analysis Set
KI = Konfidenzintervall
HCl = Hydrochlorid
In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.

In Studie PA-CL-03A litten 2 Patienten, die mit PA21 behandelt worden waren (2,7 %) und 1 Patient, der mit Sevelamer behandelt worden war (4,2 %) an Störungen des Nervensystems (p = 0,719). In Studie PA-CL-05A/05B war dies bei 104 PA21 Patienten (15,0 %) und 61 Sevelamer Patienten (17,6 %) der Fall (p = 0,278). Wurde nur Teil 1 dieser Studie, PA-CL-05A, betrachtet, so traten bei 65 (9,4 %) der PA21 Patienten und bei 40 (11,5 %) der Sevelamer Patienten Störungen des Nervensystems auf (p = 0,274). Die Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen waren weder in der PA-CL-03A, noch in der PA-CL-05A/05B Studie signifikant unterschiedlich.

4.3.1.3.1.2.3 <Endpunkt Patienten mit symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Fraktur> – RCT

Tabelle 4-38: Operationalisierung von <Endpunkt Patienten mit symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Fraktur>

Studie	Operationalisierung
PA-CL-03A	Symptomatische vertebrale und non-vertebrale Frakturen waren im Studienbericht nicht berichtet. Die im Rahmen der Studie erhobenen Daten erlauben keine getrennte Darstellung vertebraler und non-vertebraler Frakturen. Fresenius Medical Care Deutschland GmbH hat diesen Endpunkt auf Basis folgender *PTs* ausgewertet: • Femur fracture (Oberschenkelfraktur) • Fibula fracture (Wadenbeinfraktur) • Foot fracture (Beinbruch) • Forearm fracture (Unterarmfraktur) • Fractured coccyx (Steißbeinfraktur) • Hip fracture (Hüftfraktur) • Humerus fracture (Oberarmknochenfraktur) • Lower limb fracture (Fraktur untere Extremitäten • Pelvic fracture (Beckenfraktur) • Pubis fracture (Schambeinfraktur) • Radius fracture (Radiusfraktur) • Rib fracture (Rippenfraktur) • Spinal compression fracture (spinale Kompressionsfraktur) • Sternal fracture (Sternumfraktur) • Tibia fracture (Schienbeinfraktur) • Ulna fracture (Ellenbruch) • Upper limb fracture (Obere Extremitätenfraktur) • Wrist fracture (Handgelenksfraktur) • Ankle fracture (Sprunggelenkfraktur)
PA-CL-05A	Symptomatische vertebrale und non-vertebrale Frakturen waren im Studienbericht nicht berichtet. Die im Rahmen der Studie erhobenen Daten erlauben keine getrennte Darstellung vertebraler und non-vertebraler Frakturen. Fresenius Medical Care Deutschland GmbH hat diesen Endpunkt auf Basis folgender *PTs* ausgewertet: • Femur fracture (Oberschenkelfraktur) • Fibula fracture (Wadenbeinfraktur) • Foot fracture (Beinbruch) • Forearm fracture (Unterarmfraktur) • Fractured coccyx (Steißbeinfraktur) • Hip fracture (Hüftfraktur) • Humerus fracture (Oberarmknochenfraktur) • Lower limb fracture (Fraktur untere Extremitäten • Pelvic fracture (Beckenfraktur)

Studie	Operationalisierung
	• Pubis fracture (Schambeinfraktur) • Radius fracture (Radiusfraktur) • Rib fracture (Rippenfraktur) • Spinal compression fracture (spinale Kompressionsfraktur) • Sternal fracture (Sternumfraktur) • Tibia fracture (Schienbeinfraktur) • Ulna fracture (Ellenbruch) • Upper limb fracture (Obere Extremitätenfraktur) • Wrist fracture (Handgelenksfraktur) • Ankle fracture (Sprunggelenkfraktur) Für die Auswertung des den PA21-Behandlungsarms wurde auch die drei-wöchige Phase 2 des ersten Teils der Studie (PA-CL-05A) berücksichtigt.
PA-CL-05A/05B	Symptomatische vertebrale und non-vertebrale Frakturen waren im Studienbericht nicht berichtet. Die im Rahmen der Studie erhobenen Daten erlauben keine getrennte Darstellung vertebraler und non-vertebraler Frakturen. Fresenius Medical Care Deutschland GmbH hat diesen Endpunkt auf Basis folgender *PTs* ausgewertet: • Femur fracture (Oberschenkelfraktur) • Fibula fracture (Wadenbeinfraktur) • Foot fracture (Beinbruch) • Forearm fracture (Unterarmfraktur) • Fractured coccyx (Steißbeinfraktur) • Hip fracture (Hüftfraktur) • Humerus fracture (Oberarmknochenfraktur) • Lower limb fracture (Fraktur untere Extremitäten • Pelvic fracture (Beckenfraktur) • Pubis fracture (Schambeinfraktur) • Radius fracture (Radiusfraktur) • Rib fracture (Rippenfraktur) • Spinal compression fracture (spinale Kompressionsfraktur) • Sternal fracture (Sternumfraktur) • Tibia fracture (Schienbeinfraktur) • Ulna fracture (Ellenbruch) • Upper limb fracture (Obere Extremitätenfraktur) • Wrist fracture (Handgelenksfraktur) • Ankle fracture (Sprunggelenkfraktur) Für die Auswertung des den PA21-Behandlungsarms wurde auch die drei-wöchige Phase 2 des ersten Teils der Studie (PA-CL-05A) berücksichtigt.

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt Patienten mit symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Fraktur> 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
PA-CL-03A	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
PA-CL-05A	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
PA-CL-05A/05B	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch

PA-CL-03A: Trotz des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene, fehlenden Hinweisen auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung sowie adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Patienten mit symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Fraktur aufgrund des offenen Design der Studie als hoch beurteilt, da dieser Endpunkt durch den G-BA nachträglich gefordert wurde und somit retrospektiv (dieser Endpunkt war in der Studie ursprünglich nicht vorgesehen) nur auf der Basis von preferred terms (PTs) operationalisiert und ausgewertet werden konnte.

PA-CL-05A: Für den Endpunkt „Patienten mit symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Fraktur“ wurde das Verzerrungspotential als hoch bewertet, da die Auswertung, die nachträglich vom G-BA gefordert wurde, nur auf der Basis von preferred terms vorgenommen werden konnte.

PA-CL-05A/B: Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden.

Tabelle 4-40: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Fraktur> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS**

Studien	**PA21**	**Vergleichstherapie**	**PA21 vs. Vergleichstherapie**		
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert**	**Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert**	**Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert**
Studie gegen Sevelamer HCl PA-CL-03A[a,b]					
Symptomatische vertebrale und non-vertebraler Frakturen	0 / 74 (0,0 %)	0 / 24 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.
Studie gegen Sevelamerkarbonat					
PA-CL-05A[a,c]					
Symptomatische vertebrale und non-vertebraler Frakturen	8 / 694 (1,2 %)	8 / 347 (2,3 %)	0,500 [0,189; 1,321] 0,162	0,494 [0,184; 1,328] 0,162	1,153 [-0,633; 2,939] 0,206
PA-CL-05A/05B[a,c]					
Symptomatische vertebrale und non-vertebraler Frakturen	15 / 694 (2,2 %)	10 / 347 (2,9 %)	0,750 [0,340; 1,652] 0,475	0,744 [0,331; 1,675] 0,476	0,720 [-1,374; 2,815] 0,500

a: Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

b: Auswertung des FAS N = 98

c: Auswertung des FAS N = 1.041

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten

vs. = versus

RR = relatives Risiko

OR = Odds Ratio

ARR = Absolute Risikoreduktion
FAS = Full Analysis Set
KI = Konfidenzintervall
HCl = Hydrochlorid
In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.

In der PA-CL-03A-Studie traten weder unter PA21, noch unter der Vergleichstherapie symptomatische vertebrale und non-vertebrale Frakturen auf. In Studie PA-CL-05A/05B traten bei 2,2 % der PA21 Patienten und bei 2,9 % der Sevelamerpatienten symptomatische vertebrale und non-vertebrale Frakturen auf. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant (p = 0,475). Betrachtet man nur Teil 1 dieser Studie, PA-CL-05A, so traten bei 8 Patienten im PA21 Behandlungsarm (1,2 %) und bei 8 Patienten im Sevelamer Behandlungsarm (2,3 %) vertebrale und non-vertebrale Frakturen auf, wobei der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen auch hier nicht signifikant war (p = 0,162).

4.3.1.3.1.2.4 <Endpunkt Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie> – RCT

Tabelle 4-41: Operationalisierung von <Endpunkt Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie>

Studie	Operationalisierung
PA-CL-03A	Da der Endpunkt „Symptomatische Hyperkalzämie“ nicht präspezifiziert war und sich anhand der erhobenen Daten nicht direkt abbilden lässt, wurden mehrere verschiedene Auswertungen zur Hyperkalzämie erstellt und dargestellt. Hyperkalzämie wurde sowohl anhand von PTs wie auch anhand der im CSR präspezifizierten Laborschwellenwerte ausgewertet. Hyperkalzämie auf Basis von PTs unter Verwendung von adaptierten SMQ Gruppen (präspezifiziert im CSR von 05A/05B): • Hypercalcaemia (Hyperkalzämie) • Blood calcium increased (Erhöhter Serumkalziumwert) Hyperkalzämie auf Basis von Laborwerten (präspezifiziert im 03A CSR): • Serumkalziumspiegel von > 2,5 mmol / L (> 10,0 mg / dL) zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen Studienbeginn und Studienende Die Operationalisierung dieses Endpunkts unterscheidet sich zwischen Studie PA-CL-03A und Studie PA-CL-05A/05B.
PA-CL-05A	Da der Endpunkt „Symptomatische Hyperkalzämie“ nicht präspezifiziert war und sich anhand der erhobenen Daten nicht direkt abbilden lässt, wurden mehrere verschiedene Auswertungen zur Hyperkalzämie erstellt und dargestellt. Hyperkalzämie wurde sowohl anhand von PTs wie auch anhand der im CSR präspezifizierten Laborschwellenwerte ausgewertet. Hyperkalzämie auf Basis von PTs unter Verwendung von adaptierten SMQ Gruppen (präspezifiziert im CSR): • Hypercalcaemia (Hyperkalzämie) • Blood calcium increased (Erhöhter Serumkalziumwert) Hyperkalzämie auf Basis von Laborwerten (präspezifiziert im CSR): • Serumkalziumspiegel von > 2,75 mmol / L (> 11,0 mg / dL) zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen Studienbeginn und Studienende Anhaltende Hyperkalzämie: Analog der entsprechenden Definition im CSR wurde eine anhaltende Episode angenommen, wenn diese veränderten Werte in zwei aufeinanderfolgenden Proben auftraten und mindestens 6 Tage dazwischen lagen (um eine mögliche Varianz der 2. Probe zu berücksichtigen). Die im PA21-Behandlungsarm dargestellten Ergebnisse schließen für die Auswertung der PTs auch die die drei-wöchige Phase 2 des ersten Teils der Studie PA-CL-05A ein, während für die Auswertung der Laborwerte die Phase 2 nicht berücksichtigt wurde. Die Operationalisierung dieses Endpunkts unterscheidet sich zwischen Studie PA-CL-03A und Studie PA-CL-05A/05B.
PA-CL-05A/05B	Da der Endpunkt „Symptomatische Hyperkalzämie“ nicht präspezifiziert war und sich anhand der erhobenen Daten nicht direkt abbilden lässt, wurden mehrere verschiedene Auswertungen zur Hyperkalzämie erstellt und dargestellt. Hyperkalzämie wurde sowohl anhand von PTs wie auch anhand der im CSR präspezifizierten Laborschwellenwerte ausgewertet. Hyperkalzämie auf Basis von PTs unter Verwendung von adaptierten SMQ Gruppen (präspezifiziert im CSR):

Studie	Operationalisierung
	• Hypercalcaemia (Hyperkalzämie) • Blood calcium increased (Erhöhter Serumkalziumwert) Hyperkalzämie auf Basis von Laborwerten (präspezifiziert im CSR): • Serumkalziumspiegel von > 2,75 mmol / L (> 11,0 mg / dL) zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen Studienbeginn und Studienende Anhaltende Hyperkalzämie: Analog der entsprechenden Definition im CSR wurde ein anhaltende Episode angenommen, wenn diese veränderten Werte in zwei aufeinanderfolgenden Proben auftraten und mindestens 6 Tage dazwischen lagen (um eine mögliche Varianz der 2. Probe zu berücksichtigen). Die im PA21-Behandlungsarm dargestellten Ergebnisse schließen für die Auswertung der PTs auch die die drei-wöchige Phase 2 des ersten Teils der Studie PA-CL-05A ein, während für die Auswertung der Laborwerte die Phase 2 nicht berücksichtigt wurde. Die Operationalisierung dieses Endpunkts unterscheidet sich zwischen Studie PA-CL-03A und Studie PA-CL-05A/05B.

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie> 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
PA-CL-03A	niedrig	nein	ja	ja	ja/nein	niedrig/hoch
PA-CL-05A	niedrig	nein	ja	ja	ja/nein	niedrig/hoch
PA-CL-05A/05B	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch

PA-CL-03A: Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet. Für die Auswertung des Endpunkts „Patienten mit Hyperkalzämie“ liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die beiden Operationalisierungen sind jedoch unterschiedlich zu beurteilen. Die Verwendung von preferred terms bedingt ein hohes Verzerrungspotential, die alleinige Basierung auf Laborwerten wird jedoch trotz des offenen Designs der Studie mit einem niedrigen Verzerrungspotential bewertet.

PA-CL-05A: Für die Auswertung des Endpunkts „Patienten mit Hyperkalzämie“ liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die beiden Operationalisierungen sind jedoch unterschiedlich zu beurteilen. Die Verwendung von preferred terms bedingt ein hohes Verzerrungspotential, die alleinige Basierung auf Laborwerten wird jedoch trotz des offenen Designs der Studie mit einem niedrigen Verzerrungspotential bewertet.

PA-CL-05A/B: Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden.

Tabelle 4-43: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS**

Studien	**PA21**	**Vergleichstherapie**	**PA21 vs. Vergleichstherapie**		
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert**	**Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert**	**Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert**
Studie gegen Sevelamer HCl PA-CL-03A[a,b]					
Hyperkalzämie[c]	3 / 74 (4,1 %)	2 / 24 (8,3 %)	0,486 [0,086; 2,741] 0,414	0,465 [0,073; 2,962] 0,417	4,279 [-8,148; 16,706] 0,500
Hyperkalzämie[d]	5 / 74 (6,8 %)	4 / 24[i](16,7 %)	0,405 [0,118; 1,389] 0,151	0,362 [0,089; 1,478] 0,157	9,910 [-7,464; 27,284] 0,264
Studie gegen Sevelamerkarbonat					
PA-CL-05A[e,a]					
Hyperkalzämie[c]	24 / 694 (3,5 %)	6 / 347 (1,7 %)	2,000 [0,825; 4,847] 0,125	2,036 [0,824; 5,028] 0,123	-1,729 [-3,686; 0,228] 0,083
Hyperkalzämie[f]	26 / 694 (3,7 %)	6 / 347 (1,7 %)	2,167 [0,900; 5,215] 0,084	2,212 [0,902; 5,426] 0,083	-2,017 [-4,014; -0,020] 0,048
Anhaltende Hyperkalzämie[g]	5 / 694 (0,7 %)	2 / 347 (0,6 %)	1,250 [0,244; 6,410] 0,789	1,252 [0,242; 6,485] 0,789	-0,144 [-1,162; 0,874] 0,782
PA-CL-05A/05B[e,a]					
Hyperkalzämie[c,h]	30 / 694 (4,3 %)	11 / 347 (3,2 %)	1,364 [0,692; 2,688] 0,370	1,380 [0,683; 2,788] 0,369	-1,153 [-3,582; 1,277] 0,352
Hyperkalzämie[f]	30 / 694 (4,3 %)	11 / 347 (3,2 %)	1,364 [0,692; 2,688] 0,370	1,380 [0,683; 2,788] 0,369	-1,153 [-3,582; 1,277] 0,352
Anhaltende Hyperkalzämie[g]	5 / 694 (0,7 %)	2 / 347 (0,6 %)	1,250 [0,244; 6,410] 0,789	1,252 [0,242; 6,485] 0,789	-0,144 [-1,162; 0,874] 0,782
a: Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]					

b: Auswertung des FAS N = 98

c: Hyperkalzämie: Definition auf der Basis der „preferred terms" unter Verwendung von adaptierten SMQ Gruppen

d: Hyperkalzämie: Serumkalziumspiegel während der Behandlungszeit > 2,5 mmol / L (> 10,0 mg / dL)

e: Auswertung des FAS N = 1.041

f: Hyperkalzämie: Serumkalziumspiegel zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen Studienbeginn und Studienende > 2,75 mmol / L (> 11,0 mg / dL)

g: Anhaltende Hyperkalzämie: wenn zwei aufeinanderfolgende Proben einen Serumkalziumspiegel > 2,75 mmol / L (> 11,0 mg / dL) zeigen mit mindestens 6 Tage zwischen den beiden Proben lagen.

h: Die Angabe zur Anzahl Patienten mit Hyperkalzämie (PT) unter Sevelamerkarbonat in Tabelle 75 des CSR (n=23) ist falsch.

i: Im Studienbericht werden hier nur 23 Patienten im Nenner aufgeführt, da nur für 23 Patienten Laborwerte vorlagen. Die hier vorliegende Auswertung bezieht sich jedoch auf 24 Patienten des FAS.

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten

vs. = versus

RR = relatives Risiko

OR = Odds Ratio

ARR = Absolute Risikoreduktion

FAS = Full Analysis Set

KI = Konfidenzintervall

HCl = Hydrochlorid

In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.

Auswertung auf Basis der Gesamtpopulation (FAS)

In der Studie PA-CL-03A war der Anteil an Patienten mit einer Hyperkalzämie (PT) und der Anteil an Patienten mit einer Hyperkalzämie (Laborkriterien) im Sevelamer HCl-Behandlungsarm höher (8,3 % und 16,7 %) als unter PA21 (4,1 %, 6,8 %), wobei die Unterschiede statistisch nicht signifikant waren (p = 0,414 und p = 0,151).

In der Studie PA-CL-05A/05B betrug der Anteil Patienten mit einer Hyperkalzämie (Laborkriterien) 4,3 % unter PA21 und 3,2 % mit Sevelamerkarbonat. Dies mag den im Vergleich mit Studie PA-CL-03A höheren präspezifizierten Schwellenwert widerspiegeln. Mit 4,3 % des PA21 Behandlungsarms und 3,2 % des Sevelamerarms entsprach die Anzahl der Patienten mit Hyperkalzämie (PTs) jedoch der Auswertung nach Laborwerten in der Phase III Studie. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen war für keine der beiden

Auswertungsmethoden statistisch signifikant (p = 0,370 für beide Auswertungen). Eine anhaltende Hyperkalzämie kam in beiden Behandlungsarmen nur sehr selten vor (0,7 % vs. 0,6 %), wobei auch hier der Unterschied statistisch nicht signifikant war (p = 0,789).

Betrachtet man nur den ersten Teil dieser Studie, PA-CL-05A, so wurde bei 3,5 % der PA21 Patienten und bei 1,7 % der Sevelamer Patienten eine Hyperkalzämie auf Basis von PTs diagnostiziert. Der Anteil der Patienten, die anhand von Laborwerten mit einer Hyperkalzämie diagnostiziert wurden war dabei fast identisch (3,7 % vs. 1,7 % der PA21 und Sevelamer Patienten, respektive). Mit einem Anteil von 0,7 % bei den PA21 Patienten und 0,6 % bei den Sevelamer Patienten wurde eine anhaltende Hyperkalzämie in Teil 1 der Studie in beiden Behandlungsarmen selten beobachtet. Die in der Gesamtstudie PA-CL-05A/05B diagnostizierten Patienten mit anhaltender Hyperkalzämie wurden somit bereits alle in Teil 1 der Studie, PA-CL-05A, diagnostiziert. Auch in Teil 1 der Studie waren die Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen weder für die nach PTs, noch für die nach Laborkriterien diagnostizierte Hyperkalzämie (p = 0,125 und 0,084, respektive), noch für die anhaltende Hyperkalzämie (p = 0,789) signifikant unterschiedlich.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

	PA21	**Vergleichstherapie**	**PA21 vs. Vergleichstherapie**		
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert**	**Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert**	**Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert**
Studie gegen Sevelamer HCl PA-CL-03A[a,b]					
Hyperkalzämie[c]	3 / 76 (3,9 %)	2 / 26 (7,7 %)	0,513 [0,091; 2,903] 0,450	0,493 [0,078; 3,129] 0,453	3,745 [-7,814; 15,304] 0,525
Hyperkalzämie[d]	5 / 76 (6,6 %)	4 / 26 (15,4 %)	0,428 [0,124; 1,473] 0,178	0,387 [0,096; 1,569] 0,184	8,806 [-7,336; 24,948] 0,285
Studien gegen Sevelamer Karbonat					
PA-CL-05A[a,e]					
Hyperkalzämie[c]	24 / 707 (3,4 %)	6 / 348 (1,7 %)	1,969 [0,812; 4,772] 0,134	2,003 [0,811; 4,946] 0,132	-1,670 [-3,606; 0,265] 0,091
Hyperkalzämie[g]	26 / 707 (3,7 %)	6 / 348 (1,7 %)	2,133 [0,886; 5,134]	2,176 [0,887; 5,337]	-1,953 [-3,929; 0,022]

	PA21	Vergleichstherapie	PA21 vs. Vergleichstherapie		
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert**	**Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert**	**Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert**
			0,091	0,089	0,053
Anhaltende Hyperkalzämie[h]	5 / 707 (0,7 %)	2 / 348 (0,6 %)	1,231 [0,240; 6,311] 0,804	1,232 [0,238; 6,383] 0,804	-0,133 [-1,142; 0,877] 0,797
PA-CL-05A/05B[a,e]					
Hyperkalzämie[c,f]	30 / 707 (4,2 %)	11 / 348 (3,2 %)	1,342 [0,681; 2,647] 0,395	1,358 [0,672; 2,742] 0,394	-1,082 [-3,490; 1,325] 0,378
Hyperkalzämie[g]	30 / 707 (4,2 %)	11 / 348 (3,2 %)	1,342 [0,681; 2,647] 0,395	1,358 [0,672; 2,742] 0,394	-1,082 [-3,490; 1,325] 0,378
Anhaltende Hyperkalzämie[h]	5 / 707 (0,7 %)	2 / 348 (0,6 %)	1,231 [0,240; 6,311] 0,804	1,232 [0,238; 6,383] 0,804	-0,133 [-1,142; 0,877] 0,797

a: Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

b: Auswertung des SAF N = 102

c: Hyperkalzämie: Definition auf der Basis der „preferred terms" unter Verwendung von adaptierten SMQ Gruppen

d: Hyperkalzämie basierend auf Laborkriterien während der Behandlungszeit.

e: Auswertung des SAF N = 1055

f: Die Angabe zur Anzahl Patienten mit Hyperkalzämie (PT) unter Sevelamerkarbonat in Tabelle 75 des CSR (n=23) ist falsch.

g: Hyperkalzämie basierend auf Laborkriterien zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen Studienbeginn und Studienende.

h: Anhaltende Hypo-/Hyperphosphatämie; Hyperkalzämie, wenn zwei aufeinanderfolgende Proben die Kriterien erfüllten und mindestens 6 Tage zwischen den beiden Proben lagen.

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten

vs. = versus

RR = relatives Risiko

OR = Odds Ratio

ARR = Absolute Risikoreduktion

FAS = Full Analysis Set

KI = Konfidenzintervall

	PA21	Vergleichstherapie	PA21 vs. Vergleichstherapie		
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
HCl = Hydrochlorid In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.					

Auswertung auf Basis der Gesamtpopulation (SAF)

Da die Anzahl Patienten mit Hyperkalzämie sowohl als Wirksamkeits-, wie auch als Sicherheitsendpunkt angesehen werden kann, wurde dieser Endpunkt nicht nur für die FAS Population, sondern auch für die SAF Population ausgewertet.

Die Ergebnisse dieser Analyse sind für beide Studien, PA-CL-03A und PA-CL-05A/05B, sowie für Teil 1 der letztgenannten Studie, PA-CL-05A, vergleichbar mit der Auswertung der Wirksamkeitspopulation zu diesem Endpunkt. Auch in der SAF Population bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

4.3.1.3.1.2.5 <Endpunkt Patienten mit hyperkalzämischer Krise> – RCT

Tabelle 4-45: Operationalisierung von <Endpunkt Patienten mit hyperkalzämischer Krise>

Studie	Operationalisierung
PA-CL-03A	Die Definition „Hyperkalcämische Krise“ basierte auf PTs für Hyperkalzämie und der gleichzeitigen Meldung des Ereignisses als SUE. Die Auswertung umfasst den Zeitraum der Erfassung von UEs.
PA-CL-05A	Die Definition „Hyperkalcämische Krise“ basierte auf PTs für Hyperkalzämie und der gleichzeitigen Meldung des Ereignisses als SUE. Die Auswertung umfasst den Zeitraum der Erfassung von UEs. Die im PA21-Behandlungsarm erfassten Ereignisse schließen nicht die Ereignisse der drei-wöchigen Phase 2 des ersten Teils der Studie (PA-CL-05A) ein.
PA-CL-05A/05B	Die Definition „Hyperkalcämische Krise“ basierte auf PTs für Hyperkalzämie und der gleichzeitigen Meldung des Ereignisses als SUE. Die Auswertung umfasst den Zeitraum der Erfassung von UEs. Die im PA21-Behandlungsarm erfassten Ereignisse schließen nicht die Ereignisse ein, die sich in der drei-wöchigen Phase 2 des ersten Teils der Studie (PA-CL-05A) ereigneten.

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt Patienten mit hyperkalzämischer Krise> 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
PA-CL-03A	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
PA-CL-05A	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
PA-CL-05A/05B	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch

PA-CL-03A: Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet. Für die Auswertung des Endpunkts „Endpunkt Patienten mit hyperkalzämischer Krise“ liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Operationalisierung auf der Basis von PTs in Verbindung mit der Meldung eines SUE ist ein objektiv erfassbarer Endpunkt, so dass trotz des offenen Designs der Studie das Verzerrungspotential als niedrig bewertet wird.

PA-CL-05A: Für die Auswertung des Endpunkts „Patienten mit hyperkalzämischer Krise“ liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte vor. Der Endpunkt wurde auf der Basis von PTs in Verbindung mit der Meldung eines SUE definiert, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Daher wurde trotz des offenen Designs der Studie das Verzerrungspotential als niedrig bewertet.

PA-CL-05A/B: Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit hyperkalzämischer Krise> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS**

Studien	**PA21**	**Vergleichstherapie**	**PA21 vs. Vergleichstherapie**		
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert**	**Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert**	**Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert**
Studie gegen Sevelamer HCl					
PA-CL-03A[a,b]	0 / 74 (0,0 %)	0 / 24 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.
Studie gegen Sevelamerkarbonat					
PA-CL-05A[a,c]	0 / 694 (0,0 %)	0 / 347 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.
PA-CL-05A/05B[a,c]	1 / 694 (0,1 %)	0 / 347 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.

a: Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]
b: Auswertung des FAS N = 98
c: Auswertung des FAS N = 1.041
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
FAS = Full Analysis Set
KI = Konfidenzintervall
HCl = Hydrochlorid
In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.

Auswertung der Gesamtpopulation (FAS)

In Studie PA-CL-03A wurde bei keinem Patienten eine hyperkalzämische Krise beobachtet. Dasselbe traf auf Teil 1 der Studie PA-CL-05A/05B, PA-CL-05A, zu. Über die gesamte Studiendauer der Studie PA-CL-05A/05B trat bei einem Patienten der PA21 Behandlungsgruppe eine hyperkalzämische Krise auf, jedoch bei keinem der mit Sevelamer behandelten Patienten. Aufgrund der geringen Ereigniszahlen konnte dieses Ergebnis nicht statistisch ausgewertet werden.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit hyperkalzämischer Krise> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Studien	**PA21**	**Vergleichstherapie**	**PA21 vs. Vergleichstherapie**		
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert**	**Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert**	**Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert**
Studie gegen Sevelamer HCl					
PA-CL-03A[a,b]	0 / 76 (0,0 %)	0 / 26 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.
Studie gegen Sevelamerkarbonat					
PA-CL-05A[a,c]	0 / 707 (0,0 %)	0 / 348 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.
PA-CL-05A/05B[a,c]	1 / 707 (0,1 %)	0 / 348 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.

a: Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]
b: Auswertung des FAS N = 98
c: Auswertung des FAS N = 1.041
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
HCl = Hydrochlorid
In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.

Auswertung für die Gesamtpopulation (SAF)

Da dieser Endpunkt nicht nur als Wirksamkeits-, sondern auch als Sicherheitsendpunkt betrachtet werden kann, werden die Ergebnisse für diesen Endpunkt nicht nur für das FAS, sondern auch für das SAF Analyseset berichtet. Die Ergebnisse für das SAF Analyseset entsprechen exakt den für das FAS-Analyseset berichteten Ergebnissen, indem in PA-CL-03A und PA-CL-05A bei keinem Patienten und in der Gesamtstudie PA-CL-05A/05B nur bei einem Patienten in der PA21 Behandlungsgruppe und bei keinem Patienten in der Sevelamer Behandlungsgruppe eine hyperkalzämische Krise beobachtet wurde.

4.3.1.3.1.2.6 <Endpunkt Compliance> – RCT

Tabelle 4-49: Operationalisierung von <Endpunkt Compliance>

Studie	Operationalisierung
PA-CL-03A	Nach der Randomisierung wurde die Studienmedikation jede 2. Woche ausgeteilt. Zwei Wochen nach jeder Ausgabe brachten die Patienten die nicht eingenommene Studienmedikation zurück, und der Prüfarzt zählte die zurückgegebenen Tabletten. Ferner berechnete der Prüfarzt die Anzahl eingenommener Tabletten aus der Differenz zwischen der Anzahl ausgehändigter und der Anzahl zurückgegebener Tabletten und dokumentierte diese Informationen auf dem CRF. Die Compliance (%) bezüglich der Studienmedikation wurde folgendermaßen berechnet: 100 x Anzahl eingenommener Tabletten/Anzahl einzunehmender Tabletten, wobei die Anzahl einzunehmender Tabletten durch Subtrahieren des Ausgabedatums vom Rückgabedatum, multipliziert mit der Anzahl geplanter Tabletten pro Tag, berechnet wurde. Patienten mit einer Compliance von 80 % bis 120 % wurden als therapietreu (compliant) bewertet. Als nicht-therapietreu (non-compliant) wurden Patienten mit einer Compliance von < 80 % oder > 120 % bewertet. Konnte die Compliance eines Patienten für keinen der Zeiträume berechnet werden, so wurde die Gesamt-Compliance für diesen Patienten als fehlend eingetragen.
PA-CL-05A	Die Compliance des Patienten bezüglich der Studienmedikation wurde im Verlauf der Studienteilnahme anhand der Anzahl ausgehändigter und gezählter Tabletten, die im Rahmen der Studien-Visiten zurückgebracht wurden, bestimmt. Die Compliance (%) wurde folgendermaßen berechnet: „Gesamtzahl eingenommener Tabletten in einem gegebenen Zeitraum x 100, geteilt durch die Gesamtzahl einzunehmender Tabletten in einem gegebene Zeitraum". Patienten wurden als therapietreu („compliant“) eingestuft, wenn 70 – 120 % der zu erwarteten Anzahl Tabletten eingenommen worden sind. Im Zuge einer Protokolländerung wurde die geplante Definition von 80 – 120 % auf 70 – 120 % erweitert, da mit Dialyse behandelte Patienten viele Mahlzeiten verpassen und daher ihre Phosphatbinder auch nicht einnehmen. Es werden folglich beide Definition dargestellt.
PA-CL-05A/05B	Die Compliance des Patienten bezüglich der Studienmedikation wurde im Verlauf der Studienteilnahme anhand der Anzahl ausgehändigter und gezählter Tabletten, die im Rahmen der Studien-Visiten zurückgebracht wurden, bestimmt. Die Compliance (%) wurde folgendermaßen berechnet: „Gesamtzahl eingenommener Tabletten in einem gegebenen Zeitraum x 100, geteilt durch die Gesamtzahl einzunehmender Tabletten in einem gegebene Zeitraum". Patienten wurden als therapietreu („compliant“) eingestuft, wenn 70 – 120 % der zu erwarteten Anzahl Tabletten eingenommen worden sind. Im Zuge einer Protokolländerung wurde die geplante Definition von 80 – 120 % auf 70 – 120 % erweitert, da mit Dialyse behandelte Patienten viele Mahlzeiten verpassen und daher ihre Phosphatbinder auch nicht einnehmen. Es werden folglich beide Definition dargestellt.

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt Compliance> 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
PA-CL-03A	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
PA-CL-05A	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
PA-CL-05A/05B	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch

PA-CL-03A: Trotz des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene, fehlenden Hinweisen auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung sowie adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips für den Endpunkt Compliance wurde das Verzerrungspotenzial für diesen subjektiv beeinflussbaren Endpunkt aufgrund des offenen Designs der Studie als hoch beurteilt.

PA-CL-05A: Für diese Studie besteht ein niedriges Verzerrungspotenzial auf Studienebene, Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung fehlen und das ITT-Prinzip wurde adäquate umgesetzt. Der Endpunkt „Compliance“ ist jedoch subjektiv beeinflussbar, das Verzerrungspotenzial wurde aufgrund des offenen Designs der Studie daher als hoch beurteilt.

PA-CL-05A/B: Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden.

Tabelle 4-51: Ergebnisse für <Endpunkt Compliance> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS**

Studien	**PA21**	**Vergleichstherapie**	**PA21 vs. Vergleichstherapie**		
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert**	**Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert**	**Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert**
Studie gegen Sevelamer HCl PA-CL-03A[a,b]					
Compliance 70-120 %	Der Endpunkt Compliance 70-120 % wurde in der Studie PA-CL-03A nicht erhoben.				
Compliance 80-120 %	64 / 74 (86,5 %)	22 / 24 (91,7 %)	0,943 [0,812; 1,097] 0,449	0,582 [0,118; 2,863] 0,505	5,180 [-38,594; 48,954] 0,817
Studie gegen Sevelamerkarbonat					
PA-CL-05A[a,c]					
Compliance 70-120 %	574 / 694 (82,7 %)	268 / 347 (77,2 %)	1,071 [1,002; 1,145] 0,043	1,410 [1,025; 1,940] 0,035	-5,476 [-16,933; 5,982] 0,349
Compliance 80-120 %	513 / 694 (73,9 %)	241 / 347 (69,5 %)	1,064 [0,980; 1,156] 0,139	1,247 [0,938; 1,657] 0,129	-4,467 [-15,321; 6,387] 0,420
PA-CL-05A/05B[a,c]					
Compliance 70-120 %	576 / 694 (83,0 %)	276 / 347 (79,5 %)	1,043 [0,980; 1,111] 0,186	1,256 [0,905; 1,742] 0,173	-3,458 [-15,034; 8,117] 0,558
Compliance 80-120 %	520 / 694 (74,9 %)	240 / 347 (69,2 %)	1,083 [0,998; 1,176] 0,057	1,332 [1,002; 1,772] 0,049	-5,764 [-16,628; 5,101] 0,298

a: Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

b: Auswertung des FAS N = 98

c: Auswertung des FAS N = 1.041

In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.

vs. = versus

RR = relatives Risiko

OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
FAS = Full Analysis Set
KI = Konfidenzintervall
HCl = Hydrochlorid
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten

In der Studie PA-CL-03A war der Anteil an Patienten mit einer Compliance von 80-120 % unter Sevelamer HCl (91,7 %) höher als unter PA21 (86,5 %), wobei dieser Unterschied statistisch nicht signifikant war (p = 0,449). In der Studie PA-CL-05A/05B war der Anteil an Patienten mit einer Compliance von 70-120 % und 80-120 % unter der Behandlung mit PA21 höher (83,0 % und 74,9 %) als unter Sevelamerkarbonat (79,5 % bzw. 69,2 %), wobei auch hier die Unterschiede statistisch nicht signifikant waren (p = 0,186 und p = 0,057). Wird nur Teil 1 dieser Studie betrachtet, PA-CL-05A, so zeigen sich mit der Auswertung der Gesamtstudie vergleichbare Ergebnisse: Die Compliance der PA21 Patienten war mit 82,7 % (Defininition 70–120 %) und 73,9 % (Definition 80–120 %) höher als bei den Sevelamer Patienten mit 77,2 % und 69,5 %. Der in Teil 1 der Studie, PA-CL-05A, beobachtete Unterschied zwischen den beiden Gruppen war bei Verwendung der breiteren Definition der Compliance von 70–120 % signifikant unterschiedlich (p = 0,043), nicht jedoch bei Verwendung der engeren Definition von 80 – 120 % (p = 0,139).

4.3.1.3.1.2.7 <Endpunkt Veränderungen im Serumphosphatspiegel> – RCT

Tabelle 4-52: Operationalisierung von <Endpunkt Veränderungen im Serumphosphatspiegel>

Studie	Operationalisierung
PA-CL-03A	Die Serum-Phosphatspiegel wurden regelmäßig im Verlauf der Studie bestimmt; zu Einzelheiten siehe Ablaufplan (Tabelle 7 im CSR). Die Blutproben wurden vor Beginn der Dialysesitzung über den Dialysezugang entnommen. Die Analysen der Serum-Proben wurden im Zentrallabor mittels einer validierten Standardmethode durchgeführt. Die durchschnittliche Veränderung gegenüber dem Baseline Wert wurde anhand des in Woche 7 gemessenen Wertes gemessen. Falls ein Patient vorher aus der Studie ausgeschlossen wurde, so wurde der letzte gemessene Wert verwendet.
PA-CL-05A	Ein Ziel der Studie war die Evaluierung der Nicht-Unterlegenheit (mit der möglichen Feststellung der Überlegenheit) von PA21 im Vergleich zu Sevelamer, bei der Senkung des Serum-Phosphats bei Dialyse-Patienten. Die Daten für diese Bewertung wurden in Phase 1 erfasst. Dieser sekundäre Endpunkt war die Veränderung der Gesamt-Phosphat-Spiegel im Serum bei Studienende (Ende 1. Teil der Studie) im Vergleich zum Ausgangswert - ein Nicht-Unterlegenheits-Vergleich zwischen PA21 und Sevelamer (Per-Protocol Set [PPS] und Full Analysis Set [FAS]). Der Serumphosphatspiegel wurde regelmäßig im Verlauf der Studie bestimmt; zu Einzelheiten siehe im Ablaufplan (Tabelle 6 und 7 im CSR). Die Analysen der Serum-Proben wurden im Zentrallabor durchgeführt. Die durchschnittliche Veränderung gegenüber dem Baseline Wert wurde anhand der bei Studienende gemessenen Werte erfasst (Woche 24). Falls ein Patient vorher aus der Studie ausgeschlossen wurde, oder der Wert bei Studienende fehlte, so wurde der letzte gemessene Wert verwendet. Diese Auswertung auf Basis der Laborwerte berücksichtigt die Phase 2 der Studie nicht.
PA-CL-05A/05B	Ein Ziel der Studie war die Evaluierung der Nicht-Unterlegenheit (mit der möglichen Feststellung der Überlegenheit) von PA21 im Vergleich zu Sevelamer, bei der Senkung des Serum-Phosphats bei Dialyse-Patienten. Die Daten für diese Bewertung wurden in Phase 1 erfasst. Dieser sekundäre Endpunkt war die Veränderung der Gesamt-Phosphat-Spiegel im Serum bei Studienende (Ende 1. Teil der Studie) im Vergleich zum Ausgangswert - ein Nicht-Unterlegenheits-Vergleich zwischen PA21 und Sevelamer (Per-Protocol Set [PPS] und Full Analysis Set [FAS]). Der Serumphosphatspiegel wurde regelmäßig im Verlauf der Studie bestimmt; zu Einzelheiten siehe im Ablaufplan (Tabelle 6 und 7 im CSR). Die Analysen der Serum-Proben wurden im Zentrallabor durchgeführt. Die durchschnittliche Veränderung gegenüber dem Baseline Wert wurde anhand der bei Studienende gemessenen Werte erfasst (Woche 52). Falls ein Patient vorher aus der Studie ausgeschlossen wurde, oder der Wert bei Studienende fehlte, so wurde der letzte gemessene Wert verwendet. Diese Auswertung auf Basis der Laborwerte berücksichtigt die Phase 2 der Studie nicht.

Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt Veränderungen im Serumphosphatspiegel> 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
PA-CL-03A	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
PA-CL-05A	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
PA-CL-05A/05B	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch

PA-CL-03A: Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig bewertet. Für die Auswertung des Endpunkts Veränderungen im Serumphosphatspiegel liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Somit wurde für diesen objektiv erfassbaren Endpunkt (Beurteilung auf Basis von Laborwerten) trotz des offenen Designs der Studie das Verzerrungspotenzial als niedrig beurteilt.

PA-CL-05A: Bei niedrigem Verzerrungspotential auf Studienebene wurde auch der Endpunkt „Veränderungen im Serumphosphatspiegel“ als niedrig verzerrt beurteilt, da es sich um einen objektiv erfassbaren Parameter handelt und das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt war.

PA-CL-05A/B: Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für <Endpunkt Veränderungen im Serumphosphatspiegel> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS**

Studien Endpunkt	**PA21**				**Vergleichstherapie**				**PA21 vs. Vergleichstherapie**		
	N	**Durchschnittl. Wert Baseline (SD)**	**Letzter Wert post Baseline (SD)**	**Durchschnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)**	**N**	**Durchschnittl. Wert Baseline (SD)**	**Letzter Wert post Baseline (SD)**	**Durchschnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)**	**Durch-schnitt[d]**	**Standard-fehler[e]**	**p-Wert[f]**
PA-CL-03A[a,b] Veränderung im Serumphosphatspiegel in mmol / L, durchschnittliche Veränderung gegenüber Baseline gemessen in Woche 7											
	74	2,16 (0,447)	1,63 (0,531)	-0,53 (0,517)	24	2,24 (0,519)	1,90 (0,474)	-0,34 (0,436)	-0,19	0,117	0,107
PA-CL-03A[a,b] Veränderung im Serumphosphatspiegel in mg / dL, durchschnittliche Veränderung gegenüber Baseline gemessen in Woche 7											
	74	6,70 (1,383)	5,05 (1,645)	-1,65 (1,601)	24	6,94 (1,606)	5,88 (1,468)	-1,06 (1,349)	-0,59	0,363	0,107
PA-CL-05Aa,c Veränderung im Serumphosphatspiegel in mmol / L, durchschnittliche Veränderung gegenüber Baseline gemessen in Woche 24											
	694	2,50 (0,586)	1,82 (0,519)	-0,68 (0,670)	347	2,41 (0,572)	1,71 (0,455)	-0,70 (0,619)	0,02	0,043	0,650
PA-CL-05Aa,c Veränderung im Serumphosphatspiegel in mg / dL, durchschnittliche Veränderung gegenüber Baseline gemessen in Woche 24											
	694	7,73 (1,814)	5,63 (1,608)	-2,10 (2,073)	347	7,45 (1,772)	5,29 (1,408)	-2,16 (1,916)	0,06	0,133	0,650
PA-CL-05A/05Ba,c[c,d] Veränderung im Serumphosphatspiegel in mmol / L, durchschnittliche Veränderung gegenüber Baseline gemessen in Woche 52											
	694	2,50 (0,586)	1,87 (0,558)	-0,62 (0,673)	347	2,41 (0,572)	1,78 (0,501)	-0,63 (0,686)	0,01	0,045	0,830
PA-CL-05A/05Ba,c[c,d] Veränderung im Serumphosphatspiegel in mg / dL, durchschnittliche Veränderung gegenüber Baseline gemessen in Woche 52											
	694	7,73 (1,814)	5,80 (1,727)	-1,93 (2,084)	347	7,45 (1,772)	5,50 (1,550)	-1,96 (2,125)	0,03	0,138	0,830

a: Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

b: Auswertung FAS N = 98, Endpunkt gemessen in Woche 7, fehlende Werte durch LOCF festgelegt.

c: Auswertung FAS N = 1.041
d: Unterschied (PA21 – Sevelamer) in der durchschnittlichen Veränderung bei Studienende im Vergleich zu Baseline
e: Standardfehler des Unterschieds in der durchschnittlichen Veränderung bei Studienende im Vergleich zu Baseline
f: P-Wert für den Unterschied in der durchschnittlichen Veränderung bei Studienende im Vergleich zu Baseline
N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
vs. = versus
SD = Standardabweichung
FAS = Full Analysis Set
In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.

Die Veränderung des Serumphosphatspiegels bei Studienende im Vergleich zu Baseline war im PA21-Arm der Studie PA-CL-03A größer (-0,53 mmol / L) als unter Sevelamer HCl (-0,34 mmol / L). In der Studie PA-CL-05A/05B war diese jedoch in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (PA21: -0,62 mmol / L; Sevelamerkarbonat: -0,63). Die in beiden Studie beobachteten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen waren nicht statistisch signifikant (p = 0,107; p = 0,830). Wird nur Teil 1 dieser Studie, PA-CL-05A, betrachtet, so zeigt sich ebenfalls eine vergleichbare Senkung des Serumphosphatspiegels zwischen den beiden Behandlungsarmen, mit einer Senkung von – 0,68 für PA21 und einer Senkung von – 0,70 für Sevelamer. Auch hier bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (p = 0,650).

4.3.1.3.1.2.8 <Endpunkt Veränderungen im Serumkalziumspiegel> – RCT

Tabelle 4-55: Operationalisierung von <Endpunkt Veränderungen im Serumkalziumspiegel>

Studie	Operationalisierung
PA-CL-03A	Die Serumcalziumspiegel („serum total calcium“) wurden regelmäßig im Verlauf der Studie bestimmt; zu Einzelheiten siehe im Ablaufplan (Tabelle 7 im CSR). Blutproben wurden vor Beginn der Dialysesitzung über den Dialysezugang entnommen. Die Analysen der Serum-Proben wurden in einem Zentrallabor mittels einer validierten Standardmethode durchgeführt. Die durchschnittliche Veränderung gegenüber dem Baseline Wert wurde anhand des bei Studienende Wertes berechnet (Woche 7). Falls ein Patient vorher aus der Studie ausgeschlossen wurde, so wurde der letzte gemessene Wert verwendet.
PA-CL-05A	Der Serumkalziumspiegel war sowohl einer der Wirksamkeitsendpunkte dieser Studie („total“, „corrected“ und „ionized calcium“; hier ist nur „total“ berichtet), wie auch einer der Sicherheitsendpunkte. Der Serumkalziumspiegel wurde regelmäßig im Verlauf der Studie bestimmt; zu Einzelheiten siehe im Ablaufplan (Tabelle 6 und 7 im CSR). Die Analysen der Serum-Proben wurden in einem Zentrallabor durchgeführt. Als Baselinewert wird der Wert herangezogen, der der letzte, vorhandene Wert ist vor oder am Tag der Einnahme der ersten Dosis der PA-CL-05A Studienmedikation. Der letzte Wert post Baseline ist definiert als der letzte, vorhandene Wert post Baseline über den Zeitraum der Studie PA-CL-05A/05B hinweg, wobei im Zusammenhang mit Studie PA-CL-05A nur Werte aus Phase 1 der Studie einbezogen werden. Die durchschnittliche Veränderung gegenüber dem Baseline Wert wurde anhand der bei Studienende gemessenen Werte erfasst (Woche 24). Falls ein Patient vorher aus der Studie ausgeschlossen wurde, oder der Wert bei Studienende fehlte, so wurde der letzte gemessene Wert verwendet.
PA-CL-05A/05B	Der Serumkalziumspiegel war sowohl einer der Wirksamkeitsendpunkte dieser Studie („total“, „corrected“ und „ionized calcium“; hier ist nur „total“ berichtet), wie auch einer der Sicherheitsendpunkte. Der Serumkalziumspiegel wurde regelmäßig im Verlauf der Studie bestimmt; zu Einzelheiten siehe im Ablaufplan (Tabelle 6 und 7 im CSR). Die Analysen der Serum-Proben wurden in einem Zentrallabor durchgeführt. Als Baselinewert wird der Wert herangezogen, der der letzte, vorhandene Wert ist vor oder am Tag der Einnahme der ersten Dosis der PA-CL-05A Studienmedikation. Der letzte Wert post Baseline ist definiert als der letzte, vorhandene Wert post Baseline über den Zeitraum der Studie PA-CL-05A/05B hinweg, wobei im Zusammenhang mit Studie PA-CL-05A nur Werte aus Phase 1 der Studie einbezogen werden. Die durchschnittliche Veränderung gegenüber dem Baseline Wert wurde anhand der bei Studienende gemessenen Werte erfasst (Woche 52). Falls ein Patient vorher aus der Studie ausgeschlossen wurde, oder der Wert bei Studienende fehlte, so wurde der letzte gemessene Wert verwendet.

Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt Veränderungen im Serumkalziumspiegel> 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
PA-CL-03A	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
PA-CL-05A	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
PA-CL-05A/05B	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch

PA-CL-03A: Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig bewertet. Für die Auswertung des Endpunkts Veränderungen im Serumkalziumspiegel liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Somit wurde für diesen objektiv erfassbaren Endpunkt (Beurteilung auf Basis von Laborwerten) trotz des offenen Designs der Studie das Verzerrungspotenzial als niedrig beurteilt.

PA-CL-05A: Bei niedrigem Verzerrungspotential auf Studienebene wurde auch der Endpunkt „Veränderungen im Serumkalziumspiegel“ als niedrig verzerrt beurteilt, da es sich um einen objektiv erfassbaren Parameter handelt und das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt war.

PA-CL-05A/B: Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden.

Tabelle 4-57: Ergebnisse für <Endpunkt Veränderungen im Serumkalziumspiegel> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS**

Studien	**PA21**				**Vergleichstherapie**				**PA21 vs. Vergleichstherapie**		
Endpunkt	**n**	**Durchschnittl. Wert Baseline (SD)**	**Letzter Wert post Baseline (SD)**	**Durchschnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)**	**n**	**Durchschnittl. Wert Baseline (SD)**	**Letzter Wert post Baseline (SD)**	**Durchschnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)**	**Durch-schnitt[d]**	**Standard-fehler[e]**	**p-Wert[f]**
PA-CL-03A[a,b] Veränderung im Serumkalziumspiegel in mmol / L, durchschnittliche Veränderung gegenüber Baseline gemessen in Woche 7											
	74	2,13 (0,159)	2,14 (0,251)	0,01 (0,207)	23	2,15 (0,145)	2,21 (0,143)	0,06 (0,143)	-0,05	0,046	0,245
PA-CL-03A[a,b] Veränderung im Serumkalziumspiegel l in mg / dL, durchschnittliche Veränderung gegenüber Baseline gemessen in Woche 7											
	74	8,52 (0,635)	8,56 (1,004)	0,04 (0,827)	23	8,59 (0,581)	8,85 (0,574)	0,25 (0,571)	-0,22	0,185	0,245
PA-CL-05A[a,c] Veränderung im Serumkalziumspiegel in mmol / L, durchschnittliche Veränderung gegenüber Baseline gemessen in Woche 24											
	694	2,20 (0,185)	2,24 (0,203)	0,04 (0,204)	347	2,20 (0,198)	2,23 (0,174)	0,04 (0,204)	0,00	0,013	0,964
PA-CL-05A[a,c] Veränderung im Serumkalziumspiegel in mmol / L, durchschnittliche Veränderung gegenüber Baseline gemessen in Woche 24											
	694	8,79 (0,741)	8,95 (0,810)	0,15 (0,818)	347	8,79 (0,793)	8,94 (0,698)	0,15 (0,817)	0,00	0,054	0,964
PA-CL-05A/05B[a,c] Veränderung im Serumkalziumspiegel in mmol / L, durchschnittliche Veränderung gegenüber Baseline gemessen in Woche 52											
	694	2,20 (0,185)	2,24 (0,212)	0,04 (0,217)	347	2,20 (0,198)	2,24 (0,193)	0,05 (0,221)	-0,01	0,014	0,620
PA-CL-05A/05B[a,c] Veränderung im Serumkalziumspiegel in mg / dL, durchschnittliche Veränderung gegenüber Baseline gemessen in Woche 52											
	694	8,79 (0,741)	8,95 (0,846)	0,16 (0,869)	347	8,79 (0,793)	8,98 (0,772)	0,19 (0,884)	-0,03	0,057	0,620

a: Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]
b: Auswertung FAS N = 98

c: Auswertung FAS N = 1.041
d: Unterschied (PA21 – Sevelamer) in der durchschnittlichen Veränderung bei Studienende im Vergleich zu Baseline
e: Standardfehler des Unterschieds in der durchschnittlichen Veränderung bei Studienende im Vergleich zu Baseline
f: P-Wert für den Unterschied in der durchschnittlichen Veränderung bei Studienende im Vergleich zu Baseline
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
vs. = versus
SD = Standardabweichung
FAS = Full Analysis Set
In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.

Der Serumkalziumspiegel stieg im Verlauf der Studie PA-CL-03A unter Sevelamer HCl mehr an, als unter PA21 (0,06 mmol / L vs. 0,01 mmol / L). In der Studie PA-CL-05A/05B hingegen war die Veränderung des Serumkalziumspiegels in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (PA21: 0,04 mmol / L; Sevelamerkarbonat: 0,05 mmol / L). Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen waren in keiner der beiden Studien statistisch signifikant (p = 0,245 und p = 0,620). Wird nur Teil 1 der Studie, PA-CL-05A, gesondert betrachtet, so zeigt sich das gleiche Ergebnis: Sowohl unter PA21, wie auch unter Sevelamer stieg der Serumkalziumspiegel von Baseline bis zum Messzeitpunkt um 0,04 mmol / L (p = 0,964).

4.3.1.3.1.2.9 <Endpunkt Patienten mit Hospitalisierung> – RCT

Tabelle 4-58: Operationalisierung von <Endpunkt Patienten mit Hospitalisierung>

Studie	Operationalisierung
PA-CL-03A	Dieser Endpunkt umfasst die Anzahl Patienten mit jeglicher Art von Hospitalisierung ohne ursächliche Eingrenzung („any hospitalization"). Dies wurde anhand von UEs definiert mit den folgenden Outcomes oder Kombinationen von Outcomes: • Hospitalisierung, medikamentöse Behandlung • Hospitalisierung • Studienabbruch aufgrund von UE, Hospitalisierung • Nicht-medikamentöse Behandlung, Hospitalisierung • Studienabbruch aufgrund von UE Die in der Datenbank verfügbaren Informationen enthalten keine Information zum Grund der Hospitalisierung.
PA-CL-05A	Dieser Endpunkt umfasst die Anzahl Patienten mit jeglicher Art von Hospitalisierung ohne ursächliche Eingrenzung („any hospitalization"). Dies wurde anhand von UEs definiert mit den folgenden Outcomes oder Kombinationen von Outcomes: • Hospitalisierung, Hospitalisierung • Nicht-medikamentöse Behandlung, medikamentöse Behandlung („remedial drug treatment") • Hospitalisierung, medikamentöse Behandlung („remedial drug treatment") • Hospitalisierung, nicht-medikamentöse Behandlung Die in der Datenbank verfügbaren Informationen enthalten keine Information zum Grund der Hospitalisierung.
PA-CL-05A/05B	Dieser Endpunkt umfasst die Anzahl Patienten mit jeglicher Art von Hospitalisierung ohne ursächliche Eingrenzung („any hospitalization"). Dies wurde anhand von UEs definiert mit den folgenden Outcomes oder Kombinationen von Outcomes: • Hospitalisierung, Hospitalisierung • Nicht-medikamentöse Behandlung, medikamentöse Behandlung („remedial drug treatment") • Hospitalisierung, medikamentöse Behandlung („remedial drug treatment") • Hospitalisierung, nicht-medikamentöse Behandlung Die in der Datenbank verfügbaren Informationen enthalten keine Information zum Grund der Hospitalisierung.

Tabelle 4-59:Bewertung des Verzerrungspotenzials für < Endpunkt Patienten mit Hospitalisierung> 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
PA-CL-03A	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
PA-CL-05A	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
PA-CL-05A/05B	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch

PA-CL-03A: Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig bewertet. Für die Auswertung des Endpunkts Hospitalisierung liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Somit wurde für diesen objektiv erfassbaren Endpunkt trotz des offenen Designs der Studie das Verzerrungspotenzial als niedrig beurteilt.

PA-CL-05A: Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig bewertet. Für die Auswertung des Endpunkts Patienten mit Hospitalisierung liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Somit wurde für diesen objektiv erfassbaren Endpunkt trotz des offenen Designs der Studie das Verzerrungspotenzial als niedrig beurteilt.

PA-CL-05A/B: Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden

Tabelle 4-60: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hospitalisierung> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Studien	**PA21**	**Vergleichstherapie**	**PA21 vs. Vergleichstherapie**		
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert**	**Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert**	**Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert**
Studie gegen Sevelamer HCl					
PA-CL-03A[a,b]	3 / 76 (3,9 %)	2 / 26 (7,7 %)	0,513 [0,091; 2,903] 0,450	0,493 [0,078; 3,129] 0,453	3,745 [-7,814; 15,304] 0,525
Studie gegen Sevelamerkarbonat					
PA-CL-05A[a,c]	119 / 707 (16,8 %)	66 / 348 (19,0 %)	0,887 [0,676; 1,165] 0,390	0,865 [0,620; 1,206] 0,392	2,134 [-3,351; 7,618] 0,446
PA-CL-05A/05B[a,c]	176 / 707 (24,9 %)	98 / 348 (28,2 %)	0,884 [0,716; 1,092] 0,252	0,846 [0,633; 1,129] 0,255	3,267 [-3,412; 9,946] 0,338

a: Auswertung des SAF N = 102
b: Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]
c: Auswertung des SAF N = 1.055
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
HCl = Hydrochlorid
In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.

Auswertung der Gesamtpopulation (SAF)

Die Auswertung der Anzahl Patienten mit Hospitalisierung auf Basis des Safety Sets (SAF) der Gesamtpopulation zeigt in Studie PA-CL-03A einen Vorteil für PA21 mit einem Anteil von 3,9 % der PA21 Patienten mit Hospitalisierung gegenüber eines Anteils von 7,7 % der Sevelamer Patienten mit Hospitalisierung. Diese Anteile beziehen sich in absoluten Zahlen gesprochen auf drei PA21 und 2 Sevelamer Patienten. Die Anzahl betroffener Patienten ist somit in beiden Behandlungsarmen klein und der Unterschied mit einem p-Wert von 0,450 auch statistisch nicht signifikant. In der über ein Jahr laufenden Studie PA-CL-05A/05B traten bei 24,9 % der PA21 und bei 28,2 % der Sevelamer Patienten eine Hospitalisierung auf. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war jedoch auch hier nicht signifikant (p = 0,252). Wird nur Teil 1 dieser Studie betrachtet, PA-CL-05A, so wurden 16,8 % der PA21 Patienten und 19,0 % der Sevelamer Patienten hospitalisiert. Auch hier war der Unterschied statistisch nicht signifikant (p = 0,390).

4.3.1.3.1.3 <Lebensqualität> – RCT

4.3.1.3.1.3.1 <Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität> – RCT

Tabelle 4-61: Operationalisierung von <Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität>

Studie	Operationalisierung
PA-CL-03A	Die Lebensqualität wurde in dieser Studie nicht erhoben.
PA-CL-05A	Die Lebensqualität wurde mittels SF-36 (Version 2.0) erhoben. Die Patienten füllten die Fragebögen während des Screenings und im Rahmen der Visiten in Woche 12 und Woche 24 aus. Hier sind die Werte während des Screenings und in Woche 24 berichtet. Der SF-36 umfasst Fragen für 8 Skalen: körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden. Es gibt zwei zusammenfassende Scores, welche Skalen zusammenführen: Der physische Score umfasst die Bewertungen für die körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung) und der mentale Score umfasst die Bewertungen für Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion, psychisches Wohlbefinden.
PA-CL-05A/05B	Die Lebensqualität wurde nur in Teil 1 dieser Studie, PA-CL-05A, erhoben.

Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt 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
PA-CL-05A	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

PA-CL-05A: Trotz eines niedrigen Verzerrungspotentials auf Studienebene sowie einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips, muss bei der offenen Studie für die Auswertung der Lebensqualität von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden.

Tabelle 4-63: Ergebnisse für <Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie PA-CL-05A, **Gesamtpopulation FAS**

Studien	**PA21**				**Vergleichstherapie**				**PA21 vs. Vergleichstherapie**		
Endpunkt	**n**	**Durchschnittl. Wert Baseline (SD)**	**Letzter Wert post Baseline (SD)**	**Durchschnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)**	**n**	**Durchschnittl. Wert Baseline (SD)**	**Letzter Wert post Baseline (SD)**	**Durchschnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)**	**SMD**	**95% KI**	**p-Wert[a]**
Mental Component Score											
	500	49,01 (10,13)	48,39 (9,76)	-1,35 (9,63)	289	48,99 (9,77)	49,12 (9,90)	-0,06 (8,98)	-0,137	[-0,282; 0,008]	0,065
Mental Health											
	500	48,95 (10,10)	48,60 (9,91)	-1,05 (9,44)	289	49,32 (9,89)	49,69 (9,48)	0,19 (8,84)	-0,134	[-0,279; 0,011]	0,069
Role Emotional Score											
	501	43,70 (11,74)	43,27 (10,96)	-1,42 (11,18)	288	44,38 (11,19)	43,47 (11,89)	-1,10 (12,36)	-0,027	[-0,172; 0,118]	0,712
Social Functioning Score											
	501	46,46 (9,72)	46,22 (9,43)	-0,87 (9,60)	289	46,30 (9,74)	46,81 (9,30)	0,21 (9,24)	-0,114	[-0,259; 0,031]	0,124
Vitality Score											
	500	49,82 (9,89)	50,10 (9,37)	-0,67 (8,34)	289	49,78 (9,62)	50,16 (9,52)	0,25 (7,95)	-0,112	[-0,257; 0,033]	0,130
Physical Component Score											
	500	42,61 (9,01)	43,36 (8,71)	0,01 (7,25)	289	43,47 (8,56)	43,33 (8,90)	-0,33 (6,57)	0,049	[-0,096; 0,194]	0,506
Physical Functioning Score											
	501	41,75 (10,36)	42,71 (9,95)	-0,02 (8,14)	289	42,80 (9,95)	42,92 (10,12)	-0,17 (7,12)	0,020	[-0,124; 0,165]	0,781
Role Physical Score											

Studien Endpunkt	PA21				Vergleichstherapie				PA21 vs. Vergleichstherapie		
	n	Durchschnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durchschnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)	n	Durchschnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durchschnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)	SMD	95% KI	p-Wert[a]
	500	41,49 (9,69)	41,50 (9,39)	-0,74 (8,81)	289	42,16 (9,53)	41,34 (9,58)	-0,97 (9,68)	0,025	[-0,120; 0,170]	0,733
Bodily Pain Score											
	500	48,25 (10,57)	48,48 (10,46)	-0,76 (10,68)	289	49,22 (9,97)	48,66 (10,80)	-0,83 (10,33)	0,006	[-0,139; 0,151]	0,932
General Health Score											
	501	42,70 (10,19)	43,14 (9,80)	0,13 (8,58)	289	43,11 (9,94)	43,81 (9,56)	0,62 (7,47)	-0,059	[-0,204; 0,086]	0,423

Auswertung der FAS N = 1.041
n = Anzahl der ausgewerteten Patienten hinsichtlich des letzten Wertes post Baseline
SD = Standardabweichung
vs. = versus
SMD = Standardized Mean Difference
FAS = Full Analysis Set
KI = Konfidenzintervall
a: P-Wert für den Unterschied in der durchschnittlichen Veränderung bei Studienende im Vergleich zu Baseline
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten wurde nur in Teil 1 der Studie PA-CL-05A/05B, PA-CL-05A, mittels des SF-36 Fragebogens erhoben. Die Rücklaufquote betrug insgesamt 75,70 % auf die FAS Gesamtpopulation bezogen. Mit einer Rücklaufquote von 72,05 % für die mit Sucroferric Oxyhydroxide behandelten und 83,00 % für die mit Sevelamer behandelten Patienten unterschied sich die Rücklaufquote der beiden Behandlungsarme. Die Ergebnisse zeigen jedoch weder für den Mental Component Score (p = 0,065), noch für den Physical Component Score (p = 0,506), noch für die einzelnen Subscores einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen; aus diesem Grund wurde auch keine Beschreibung der einzelnen Subscores vorgenommen.

4.3.1.3.1.3.2 <Endpunkt Tablettenlast („pill burden“)> – RCT

Tabelle 4-64: Operationalisierung von < Endpunkt Tablettenlast („pill burden“)>

Studie	Operationalisierung
PA-CL-03A	Die Tablettenlast war kein im Studienbericht berichteter Endpunkt.Die hier dargestellte Auswertung basiert auf der Operationalisierung , die im Studienbericht der Studie PA-CL-05A/05B berichtet wird. Jedoch ist das Ergebnis im Hinblick auf die Nutzenbewertung nicht aussagekräftig, da die Dosierstärke der in dieser Phase II Studie verwendeten Tabletten geringer war als die zulassungskonforme Dosierstärke der in der Phase III Studie verwendeten Tabletten. Die Ergebnisse werden jedoch aus Gründen der Transparenz hier trotzdem berichtet.
PA-CL-05A	Die Tablettenlast wurde in dieser Studie anhand der mittleren Anzahl Tabletten erfasst, die jeder Studienpatient pro Tag über den Zeitraum der Studie hinweg einnahm. (24 Wochen) Nach der Randomisierung wurde die Studienmedikation jede 2. Woche ausgeteilt. Zwei Wochen nach jeder Ausgabe brachten die Patienten die nicht eingenommene Studienmedikation zurück, und der Prüfarzt zählte die zurückgegebenen Tabletten. Ferner berechnete der Prüfarzt die Anzahl eingenommener Tabletten aus der Differenz zwischen der Anzahl ausgehändigter und der Anzahl zurückgegebener Tabletten und dokumentierte diese Informationen auf dem CRF. Fehlende Werte wurden als „fehlend“ gekennzeichnet, jedoch flossen die verfügbaren Werte trotzdem in die Berechnung der durchschnittlichen Anzahl Tabletten pro Tag über den Studienzeitraum hinweg ein.
PA-CL-05A/05B	Die Tablettenlast wurde in dieser Studie zu Sucroferric Oxyhydroxide anhand der mittleren Anzahl Tabletten erfasst, die jeder Studienpatient pro Tag über den Zeitraum der Studie hinweg einnahm. (52 Wochen) Nach der Randomisierung wurde die Studienmedikation jede 2. Woche ausgeteilt. Zwei Wochen nach jeder Ausgabe brachten die Patienten die nicht eingenommene Studienmedikation zurück, und der Prüfarzt zählte die zurückgegebenen Tabletten. Ferner berechnete der Prüfarzt die Anzahl eingenommener Tabletten aus der Differenz zwischen der Anzahl ausgehändigter und der Anzahl zurückgegebener Tabletten und dokumentierte diese Informationen auf dem CRF. Fehlende Werte wurden als „fehlend“ gekennzeichnet, jedoch flossen die verfügbaren Werte trotzdem in die Berechnung der durchschnittlichen Anzahl Tabletten pro Tag über den Studienzeitraum hinweg ein.

Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt Tablettenlast („pill burden“)> 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
PA-CL-03A	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
PA-CL-05A	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
PA-CL-05A/05B	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch

PA-CL-03A: Trotz des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene, fehlenden Hinweisen auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung sowie adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips für den Endpunkt Tablettenlast, wurde das Verzerrungspotenzial für diesen objektiv erfassbaren Endpunkt als niedrig beurteilt.

PA-CL-05A: Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig bewertet. Für die Auswertung des Endpunkts Tablettenlast liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Somit wurde für diesen objektiv erfassbaren Endpunkt trotz des offenen Designs der Studie das Verzerrungspotenzial als niedrig beurteilt.

PA-CL-05A/B: Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden.

Tabelle 4-66: Ergebnisse für < Endpunkt Tablettenlast („pill burden“)> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS**

Studien	PA21		Vergleichstherapie		PA21 vs. Vergleichstherapie		
	Patienten in der Auswertung (n)	Mittelwert Tabletten-anzahl pro Tag (SD)	Patienten in der Auswertung (n)	Mittelwert Tabletten-anzahl pro Tag (SD)	SMD	95% KI	p-Wert[g]
Studie gegen Sevelamer HCl							
PA-CL-03A[a,b]	71[d]	7,3 (2,21)	24[d]	5,4 (1,03)	0,939	[0,457; 1,421]	<0,001
Studie gegen Sevelamerkarbonat							
PA-CL-05A[a,c]	694	3,1 (1,13)	347	8,1 (3,15)	-2,425	[-2,591, -2,259]	<0,001
PA-CL-05A/05B[a,c]	694	3,3 (1,25)	347	8,7 (3,56)	-2,350	[-2,514, -2,186]	<0,001

a: Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

b: Auswertung des FAS N = 98

c: Auswertung des FAS N = 1.041

d: In der Auswertung des Endpunktes Tablettenlast fehlten drei Patientenwerte, sodass 95 Patienten in die Auswertung eingingen.

n = Anzahl Patienten, die in die Auswertung eingingen

vs. = versus

SD = Standardabweichung

SMD = Standardized Mean Difference

FAS = Full Analysis Set

KI = Konfidenzintervall

HCl = Hydrochlorid

In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.

Mit einer mittleren Anzahl von 7,3 Tabletten pro Patient pro Tag ist die Tablettenlast der PA21 Patienten höher als die der Sevelamer Patienten (5,4 Tabletten pro Patient pro Tag) in der Phase II Studie PA-CL-03A. Dabei ist jedoch zu beachten, dass die Dosierstärke der in dieser Studie verwendeten Tabletten nicht der der Zulassung in Deutschland entspricht (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1 zur Studienbeschreibung). Die insgesamt verabreichte Dosis entspricht jedoch der Zulassung, da nur die Behandlungsarme mit zugelassener Dosierung für dieses Dossier gepoolt wurden. Die Ergebnisse dieser Studie zum Endpunkt „Tablettenlast“ sind somit nicht aussagekräftig, werden hier aber aus Gründen der Transparenz und Vollständigkeit aufgeführt.

Die in der Phase III Studie verwendete Dosierstärke von 500 mg Eisen pro Tablette entspricht der deutschen Zulassung. Bei der Auswertung der Gesamtstudie PA-CL-05A/05B zeigt sich, dass die durchschnittliche Anzahl eingenommener Tabletten in der PA21 Gruppe mit 3,3 Tabletten pro Tag statistisch signifikant niedriger ist als die der Sevelamer Patienten mit durchschnittlich 8,7 Tabletten pro Patient pro Tag ($p < 0,001$).

Wird nur Teil 1 der Phase III Studie betrachtet, PA-CL-05A, so zeigt sich, dass die durchschnittliche Anzahl eingenommener Tabletten in der PA21 Gruppe mit 3,1 Tabletten pro Tag niedriger ist als die der Sevelamer Patienten mit durchschnittlich 8,1 Tabletten pro Patient pro Tag. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Wie in Abschnitt 4.2.5.2 dargestellt, ist die Tablettenlast der Patienten in dieser Indikation überdurchschnittlich hoch, was auch Auswirkungen auf die Therapietreue und die Erreichung der Therapieziele hat. Die Erreichung einer vergleichbaren Senkung des Phosphatspiegels mit einer signifikant niedrigeren Anzahl Tabletten, die sowohl über einen kürzeren (PA-CL-05A), wie auch über den längeren Zeitraum von einem Jahr (PA-CL-05A/05B) beibehalten werden konnte, stellt somit im Zusammenhang mit dieser Erkrankung einen erheblichen Vorteil für die behandelten Patienten dar.

4.3.1.3.1.4 <Sicherheit> – RCT

4.3.1.3.1.4.1 <Endpunkt Patienten mit unerwünschtem Ereignis (UE)> – RCT

Tabelle 4-67: Operationalisierung von <Endpunkt Patienten mit unerwünschtem Ereignis (UE)>

Studie	Operationalisierung
PA-CL-03A	Unerwünschte Ereignisse wurden im Verlauf der Studie ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis hin zur Nachbeobachtungsvisite 2 erfasst. Unerwünschte Ereignisse, die nach Gabe von mindestens einer Dosis der Studienmedikation begannen oder sich verschlechterten, wurden als „unter Behandlung aufgetretene unerwünschte Ereignisse“ (Treatment-Emergent Adverse Events, TEAE) bewertet. Jedes bei einem Patienten aufgetretene UE, welches entweder spontan durch den Patienten geäußert, durch den Prüfarzt beobachtet oder durch das Stellen einer nicht-suggestiven Frage wie „Wie fühlen Sie sich?“ aufgedeckt und nach Meinung des Prüfarztes als in Zusammenhang oder nicht in Zusammenhang zur Studienmedikation stehend bewertet wurde - wurde auf der UE-Informationsseite des CRF und in der Krankenakte des Patienten dokumentiert. Das Feststellen und die Dokumentation von UEs fanden mindestens im Rahmen jeder Visite statt. Der Prüfarzt erfasste im CRF alle UEs, die während der Studie auftraten, unabhängig vom Zusammenhang zur Studienmedikation. Bewertete der Prüfarzt ungewöhnliche Laborwerte, die nicht mit der Grunderkrankung oder mit einer zu Beginn der Studie bereits vorliegenden Krankheit verbunden waren, als klinisch relevant, so wurden diese als UEs gemeldet. Mit einem UE assoziierte Laborwerte, die ungewöhnlich oder signifikant vom Ausgangs-Wert abwichen, wurden bis zur Normalisierung, Stabilisierung oder Wiederherstellung der Basis-Werte überwacht und erfasst, oder bis zur letzten Visite des Patienten. Neuaufgetretene AUs wurden vom Zeitpunkt des Screenings bis hin zur zweiten Nachbeobachtungsvisite gemeldet.Die hier dargestellten Auswertungsergebnisse entsprechen der im CSR beschriebenen Vorgehensweise.
PA-CL-05A	Die Definitionen von „UE”, „unerwünschte Arzneimittelwirkung“, „unerwartete unerwünschte Arzneimittelwirkung“ und „SUE“ wurden den ICH E6-Definitionen entnommen. Als unerwünschtes Ereignis wurde jegliches („untoward“) medizinisches Ereignis bezeichnet, das bei einem Studienpatienten auftrat, dem ein pharmazeutischea produkt verabreicht wurde und welches nicht notwenidgerweise einem kausalen Zusammenhnag mit dieser Behandlung stehen muss. Ein unerwünschtes Ereignis kann daher jegliches negative oder unbeabsichtige Zeichen (einschließlich abnormnaler Laborwerte), Symptom oder Krankheit sein, das in zeitlichem Zusammenhang mit der Verabreichung eines medizinischen (zu prüfenden) Produkts steht, ob dieses mit dem medizinischen (zu prüfenden) Produkts zusammenhängt oder nicht. Weitere Einzelheiten sind dem Prüfplan zu entnehmen (siehe Appendix 16.1.1 des CSR). Als UE wurde jedes medizinische Ereignisse definiert, das bei einem Patienten auftrat, der Studienmedikation eingenommen hatte, das aber nicht notwendigerweise in einem kausalen Zusammenhang damit stehen muss. Ein UE kann daher jedes unerwünschte und unbeabsichtigte Symptom (incl. abnomaler Laborergebnisse) oder Erkrankung sein, die zeitlich im Zusammenhang mit der Anwendung der medizinischen Produkte stehen – unabhängig von einer Relation zum medizinischen Produkt. Unerwünschte Ereignisse wurden mittels MedDRA Version 13.1 kodiert. Der Erfassungszeitraum von unerwünschten Ereignissen (UE) wird in Abschnitt 9.5.4.1.2. (CSR) definiert. Der Anfangszeitpunkt eines UE wurde als erstes Auftreten von Anzeichen und Symptomen oder einer Änderung vom Ausgangswert (Baseline) definiert. Zusammenfassungen und Analysen der UEs basierten auf TEAEs. Das Anfangsdatum eines UE wurde mit dem Datum der ersten Dosis der Studienmedikation verglichen, um festzustellen, ob ein UE in (zeitlichem) Zusammenhang mit der Behandlung steht

	oder nicht. Ein TEAE in den integrierten PA-CL-05A- und PA-CL-05B-Analysen wurde als ein UE definiert, das nach der 1. Verabreichung der PA-CL-05A-Studienmedikation erstmalig auftrat oder sich an Intensität verschlimmerte. Ein TEAE in der PA-CL-05B-Studie wurde als ein UE definiert, das nach der 1. Verabreichung der PA-CL-05B-Studienmedikation erstmalig auftrat oder sich an Intensität verschlimmerte. Für Patienten, die nicht in die Studie PA-CL-05B eintraten, endete der Zeitraum, während dem UEs berichtet wurden, bei der Follow-Up Visite 14 Tage nach Einnahme der letzten Dosis des Studienmedikaments. Für das Berichten von Inzidenzen wurden TEAEs sowohl als Anzahl pro Patient sowie als TEAE-Gesamtzahl dargestellt. Traten bei einem Patienten mehrere TEAEs auf, welche mit dem gleichen SOC oder PT kodiert worden waren, so wurde dieser Patient für dieses spezifische SOC oder PT nur einmal gezählt. Zudem wurde jenen TEAEs, die mehrfach bei demselben Patienten auftraten, der höchste beobachtete Schwere- und Zusammenhangsgrad zugeschrieben und dieser für die zusammenfassende Darstellung gemäß Schwere und Zusammenhang der TEAE mit der Behandlung verwendet. Die hier dargestellten Auswertungsergebnisse entsprechen der im CSR beschriebenen Vorgehensweise. Die im PA21-Behandlungsarm erfassten Ereignisse schließen auch die Ereignisse ein, die sich in der drei-wöchigen Phase 2 des ersten Teils der Studie (PA-CL-05A) ereigneten, obwohl Phase 2 aufgrund des nicht mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie konformen Vergleichs der PA21 Erhaltungsdosis mit der PA21 Niedrigdosis für die Nutzenbewertung nicht relevant ist.
PA-CL-05A/05B	Die Definitionen von „UE", „unerwünschte Arzneimittelwirkung", „unerwartete unerwünschte Arzneimittelwirkung" und „SUE" wurden den ICH E6-Definitionen entnommen. Als unerwünschtes Ereignis wurde jegliches („untoward") medizinisches Ereignis bezeichnet, das bei einem Studienpatienten auftrat, dem ein pharmazeutischea produkt verabreicht wurde und welches nicht notwenidgerweise einem kausalen Zusammenhnag mit dieser Behandlung stehen muss. Ein unerwünschtes Ereignis kann daher jegliches negative oder unbeabsichtige Zeichen (einschließlich abnormnaler Laborwerte), Symptom oder Krankheit sein, das in zeitlichem Zusammenhang mit der Verabreichung eines medizinischen (zu prüfenden) Produkts steht, ob dieses mit dem medizinischen (zu prüfenden) Produkts zusammenhängt oder nicht. Weitere Einzelheiten sind dem Prüfplan zu entnehmen (siehe Appendix 16.1.1 des CSR). Als UE wurde jedes medizinische Ereignisse definiert, das bei einem Patienten auftrat, der Studienmedikation eingenommen hatte, das aber nicht notwendigerweise in einem kausalen Zusammenhang damit stehen muss. Ein UE kann daher jedes unerwünschte und unbeabsichtigte Symptom (incl. abnomaler Laborergebnisse) oder Erkrankung sein, die zeitlich im Zusammenhang mit der Anwendung der medizinischen Produkte stehen – unabhängig von einer Relation zum medizinischen Produkt. Unerwünschte Ereignisse wurden mittels MedDRA Version 13.1 kodiert. Der Erfassungszeitraum von unerwünschten Ereignissen (UE) wird in Abschnitt 9.5.4.1.2. (CSR) definiert. Der Anfangszeitpunkt eines UE wurde als erstes Auftreten von Anzeichen und Symptomen oder einer Änderung vom Ausgangswert (Baseline) definiert. Zusammenfassungen und Analysen der UEs basierten auf TEAEs. Das Anfangsdatum eines UE wurde mit dem Datum der ersten Dosis der Studienmedikation verglichen, um festzustellen, ob ein UE in (zeitlichem) Zusammenhang mit der Behandlung steht oder nicht. Ein TEAE in den integrierten PA-CL-05A- und PA-CL-05B-Analysen wurde als ein UE definiert, das nach der 1. Verabreichung der PA-CL-05A-Studienmedikation erstmalig auftrat oder sich an Intensität verschlimmerte. Ein TEAE in der PA-CL-05B-Studie wurde als ein UE definiert, das nach der 1. Verabreichung der PA-CL-05B-Studienmedikation erstmalig auftrat oder sich an Intensität verschlimmerte.

	Für Patienten, die nicht in die Studie PA-CL-05B eintraten, endete der Zeitraum, während dem UEs berichtet wurden, bei der Follow-Up Visite 14 Tage nach Einnahme der letzten Dosis des Studienmedikaments. Für das Berichten von Inzidenzen wurden TEAEs sowohl als Anzahl pro Patient sowie als TEAE-Gesamtzahl dargestellt. Traten bei einem Patienten mehrere TEAEs auf, welche mit dem gleichen SOC oder PT kodiert worden waren, so wurde dieser Patient für dieses spezifische SOC oder PT nur einmal gezählt. Zudem wurde jenen TEAEs, die mehrfach bei demselben Patienten auftraten, der höchste beobachtete Schwere- und Zusammenhangsgrad zugeschrieben und dieser für die zusammenfassende Darstellung gemäß Schwere und Zusammenhang der TEAE mit der Behandlung verwendet. Die hier dargestellten Auswertungsergebnisse entsprechen der im CSR beschriebenen Vorgehensweise. Die im PA21-Behandlungsarm erfassten Ereignisse schließen auch die Ereignisse ein, die sich in der drei-wöchigen Phase 2 des ersten Teils der Studie (PA-CL-05A) ereigneten, obwohl Phase 2 aufgrund des nicht mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie konformen Vergleichs der PA21 Erhaltungsdosis mit der PA21 Niedrigdosis für die Nutzenbewertung nicht relevant ist.

Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt Patienten mit unerwünschtem Ereignis (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
PA-CL-03A	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
PA-CL-05A	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
PA-CL-05A/05B	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch

PA-CL-03A: Auf Studienebene besteht ein niedriges Verzerrungspotenzial; für den Endpunkt Patienten mit unerwünschtem Ereignis (UE) liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, das ITT-Prinzip wurde berücksichtigt. Dennoch wird das Verzerrungspotenzial für den subjektiven Endpunkt Patienten mit unerwünschtem Ereignis (UE) aufgrund des offenen Designs der Studie als hoch beurteilt.

PA-CL-05A: Trotz eines niedrigen Verzerrungspotentials auf Studienebene sowie einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips, muss bei der offenen Studie für die Auswertung der unerwünschten Ereignisse von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden.

PA-CL-05A/B: Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der

in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden.

Tabelle 4-69: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit unerwünschtem Ereignis (UE)> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Studien	**PA21**	**Vergleichstherapie**	**PA21 vs. Vergleichstherapie**		
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert**	**Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert**	**Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert**
Studie gegen Sevelamer HCl					
PA-CL-03A[a,b]	48 / 76 (63,2 %)	15 / 26 (57,7 %)	1,095 [0,755; 1,587] 0,633	1,257 [0,508; 3,114] 0,621	-5,466 [-39,695; 28,763] 0,754
Studie gegen Sevelamerkarbonat					
PA-CL-05A[a,c]	593 / 707 (83,9 %)	267 / 348 (76,7 %)	1,093 [1,023; 1,168] 0,008	1,578 [1,147; 2,172] 0,005	-7,151 [-18,565; 4,262] 0,219
PA-CL-05A/05B[a,c]	628 / 707 (88,8 %)	308 / 348 (88,5 %)	1,004 [0,958; 1,051] 0,878	1,032 [0,689; 1,546] 0,877	-0,320 [-12,402; 11,761] 0,959

a: Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]
b: Auswertung des SAF N = 102
c: Auswertung des SAF N = 1.055
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
HCl = Hydrochlorid
In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.

In der PA-CL-03A-Studie ereignete sich unter PA21 bei 63,2 % und unter Sevelamer HCl bei 57,7 % der Patienten ein unerwünschtes Ereignis. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist statistisch nicht signifikant (p = 0,633). In der PA-CL-05A/05B-Studie gab es in beiden Behandlungsarmen ca. 89 % Patienten mit einem unerwünschten Ereignis. Auch hier war der Unterschied zwischen den beiden Gruppen statistisch nicht signifikant (p = 0,878). Bei der Mehrheit der Patienten mit unerwünschtem Ereignis trat dieses bereits in Teil 1 dieser Studie, PA-CL-05A, auf: In Teil 1 der Studie traten bei 83,9 % der Patienten unter PA21 und bei 76,7 % der Patienten unter Sevelamer ein unerwünschtes Ereignis auf. Der Unterschied zwischen den beide Behandlungsarmen ist dabei für Teil 1 der Studie auch statistisch signifikant (p = 0,008).

4.3.1.3.1.4.2 <Endpunkt Patienten mit schwerwiegendem unerwünschten Ereignis (SUE)> – RCT

Tabelle 4-70: Operationalisierung von <Endpunkt Patienten mit schwerwiegendem unerwünschten Ereignis (SUE)>

Studie	Operationalisierung
PA-CL-03A	Die Definitionen von „UE", „unerwünschte Arzneimittelwirkung", „unerwartete unerwünschte Arzneimittelwirkung" und „SUE" wurden den ICH E6-Definitionen entnommen. Weitere Einzelheiten sind dem Prüfplan zu entnehmen (siehe Appendix 16.1.1 des CSR). Neue SUEs wurden vom Zeitpunkt des Screenings bis hin zur zweiten Nachbeobachtungsvisite gemeldet. Alle SUEs - unabhängig vom Zusammenhang zur Behandlung - wurden bis zum Tod, ihrem Abklingen oder der Stabilisierung nachverfolgt, anderenfalls - falls ein Patient nicht auffindbar war (lost to follow-up), - konnte dieser nicht kontaktiert werden. Wurde ein SUE als ein nicht-schwerwiegendes UE bewertet und nicht als Arzneimittel-bedingt angesehen, dann erfolgte die Nachbeobachtung bis zur zweiten Nachbeobachtungsvisite (dieser Studie). Jedoch stellte der Prüfarzt die Dokumentation zum Hintergrund der Bewertung dar, wenn ein SUE sich in ein nicht-schwerwiegendes UE veränderte. Alle SUEs wurden im CRF dokumentiert. Schwerwiegende UEs, die nach Studienende eintraten, mussten nur dann gemeldet werden, wenn diese nach Ansicht des Prüfarztes in Zusammenhang mit der Studienmedikation standen.
PA-CL-05A	Als SUE wurden folgende medizinische Ereignisse – unabhängig von der Dosis- gewertet: • Todesfolge • Lebensbedrohliches Ereignis • Notwändigkeit der Hospitalisierung oder Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung • Folge einer persisitierenden oder signifikanten Behinderung/Einschränkung • Congenitale Anomalie/Geburtsdefekt • Wichtiges medizinisches Ereiegnis (medizinisch signifikant) Verfahren zur Erfassung und Erfassungszeitraum siehe Studie PA-CL-05A/05B.
PA-CL-05A/05B	Als SUE wurden folgende medizinische Ereignisse – unabhängig von der Dosis- gewertet: • Todesfolge • Lebensbedrohliches Ereignis • Notwändigkeit der Hospitalisierung oder Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung • Folge einer persisitierenden oder signifikanten Behinderung/Einschränkung • Congenitale Anomalie/Geburtsdefekt • Wichtiges medizinisches Ereiegnis (medizinisch signifikant) Der Anfangszeitpunkt eines AE wurde als erstes Auftreten von Anzeichen und Symptomen oder einer Änderung vom Ausgangswert (Baseline) definiert. Der Anfangszeitpunkt eines SAE wurde als der Zeitpunkt definiert, an dem die Anzeichen und die Symptome/Diagnose schwerwiegend wurden, d. h. dass mindestens eines der ICH-Kriterien für schwerwiegend zutraf. Der Zeitpunkt, wann ein SAE aufgelöst war, wurde als derjenige definiert, an dem die Symptome behoben waren oder an dem das Ereignis als chronisch eingestuft wurde (Folgeerscheinung) oder als stabil und/oder wenn die Kriterien für schwerwiegend nicht mehr zutreffend waren. Schwerwiegende AEs, die zum Zeitpunkt des Todes fortdauerten, wurden als nicht behoben eingestuft. Alle berichteten SAEs - unabhängig von ihrem Zusammenhang zum Prüfpräparat - wurden bis zu ihrem Abklingen oder Stabilisierung nachbeobachtet, anderenfalls -falls ein Patient nicht auffindbar war (lost to follow-up)- konnte dieser nicht kontaktiert werden. In Situationen, in denen der Prüfarzt einen Patienten nicht kontaktieren konnte, berichtete er der CRO/Vifor Pharma schriftlich, dass der Patient vorzeitig für

	die Nachbeobachtung ausfiel („lost to follow-up“). Bewertete der Prüfarzt zu einem beliebigen Zeitpunkt nach der Studie, dass zwischen einem SAE und dem Prüfpräparat ein möglicher kausaler Zusammenhang (d. h. „in Zusammenhang stehend“) bestand, so musste dieses SAE ebenfalls berichtet werden. Jede Sicherheitsinformation, die nach dem Datenbankschluss (Database lock) der klinischen Datenbank erfasst wurde, wurde nur in der Sicherheitsdatenbank dokumentiert. Die im PA21-Behandlungsarm erfassten Ereignisse schließen auch die Ereignisse ein, die sich in der drei-wöchigen Phase 2 des ersten Teils der Studie (PA-CL-05A) ereigneten, obwohl Phase 2 aufgrund des nicht mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie konformen Vergleichs der PA21 Erhaltungsdosis mit der PA21 Niedrigdosis für die Nutzenbewertung nicht relevant ist.

Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt Patienten mit schwerwiegendem unerwünschten Ereignis (SUE)> 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
PA-CL-03A	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
PA-CL-05A	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
PA-CL-05A/05B	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch

PA-CL-03A: Bei einem niedrigen Verzerrungspotenzial auf Studienebene, keinen Hinweisen auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung, sowie adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als niedrig eingeschätzt.

PA-CL-05A: Bei einem niedrigen Verzerrungspotenzial auf Studienebene, keinen Hinweisen auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung, sowie adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als niedrig eingeschätzt.

PA-CL-05A/B: Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden.

Tabelle 4-72: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit schwerwiegendem unerwünschten Ereignis (SUE)> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Studien	**PA21**	**Vergleichstherapie**	**PA21 vs. Vergleichstherapie**		
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert**	**Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert**	**Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert**
Studie gegen Sevelamer HCl					
PA-CL-03A[a,b]	4 / 76 (5,3 %)	2 / 26 (7,7 %)	0,684 [0,133; 3,520] 0,650	0,667 [0,115; 3,872] 0,651	2,429 [-9,414; 14,272] 0,688
Studie gegen Sevelamerkarbonat					
PA-CL-05A[a,c]	133 / 707 (18,8 %)	69 / 348 (19,8 %)	0,949 [0,731; 1,232] 0,693	0,937 [0,678; 1,295] 0,693	1,016 [-4,651; 6,682] 0,725
PA-CL-05A/05B[a,c,d]	188 / 707 (26,6 %)	103 / 348 (29,6 %)	0,898 [0,733; 1,101] 0,301	0,862 [0,648; 1,145] 0,304	3,006 [-3,858; 9,871] 0,391

a: Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]
b: Auswertung des SAF N = 102
c: Auswertung des SAF N = 1055
d: Angabe im CSR Tabelle 46 (n=88) ist falsch. [Vifor Pharma 2013]
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
HCl = Hydrochlorid
In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.

Im PA21-Behandlungsarm der Studie PA-Cl-03A ereignete sich bei einem geringeren Anteil der Patienten (5,3 %) ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis als unter Sevelamer HCl (7,7 %). Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant (p = 0,650). Die Ergebnisse der Studie PA-CL-05A/05B zeigen in dieselbe Richtung: Im Sevelamer-Behandlungsarm der Studie PA-CL-05A/05B trat bei einem größeren Anteil Patienten ein SUE auf (29,6 %) als im PA21 Behandlungsarm (26,6 %), der Unterschied war aber auch hier statistisch nicht signifikant (p = 0,301). Die Mehrheit der Patienten mit schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis erlitt dies bereits in Teil 1 der Phase III Studie, PA-CL-05. Dies trat häufiger bei mit Sevelamer behandelten Patienten auf (19,8 %), als bei mit PA21 behandelten Patienten (18,8 %), wobei dieser Unterschied jedoch statistisch nicht signifikant war (p = 0,693).

4.3.1.3.1.4.3 <Endpunkt Patienten mit Therapieabbruch wegen unerwünschtem Ereignis (UE)> – RCT

Tabelle 4-73: Operationalisierung von <Endpunkt Patienten mit Therapieabbruch wegen unerwünschtem Ereignis (UE)>

Studie	Operationalisierung
PA-CL-03A	Dieser Endpunkt schließt Studienabbrüche aufgrund eines unerwünschten Ereignisses („*withdrawal*“), sowie das Absetzen der Studienmedikation („*study drug discontinued permanently”*.) mit ein. Tabelle 5.2.6.1. des Studienberichts zeigt, dass alle Patienten, die die Studienmedikation absetzten, dies aufgrund eines UEs taten. Die Definitionen von „UE”, „unerwünschte Arzneimittelwirkung“, „unerwartete unerwünschte Arzneimittelwirkung“ und „SUE“ wurden den ICH E6-Definitionen entnommen. Weitere Einzelheiten sind dem Prüfplan zu entnehmen (siehe Appendix 16.1.1 des CSR). Patienten wurden nach Beginn der Behandlung aus der Studie ausgeschlossen, wenn ein unzumutbares unerwünschtes Ereignis auftrat. Dies schloss u.a. das Über-, bzw. Unterschreiten bestimmter Laborparameter wie den Serumkalziumspiegel und den Serumphosphatspiegel ein. Patienten, die in die Studie randomisiert wurden, jedoch aus der Studie ausgeschlossen wurden nicht ersetzt.
PA-CL-05A	Dieser Endpunkt schließt Studienabbrüche aufgrund eines unerwünschten Ereignisses („withdrawal“) ein. Patienten wurden nach Beginn der Behandlung aus der Studie ausgeschlossen, wenn ein unzumutbares unerwünschtes Ereignis auftrat. Dies schloss u.a. das Über-, bzw. Unterschreiten bestimmter Laborparameter wie den Serumkalziumspiegel und den Serumphosphatspiegel ein, trotz Behandlung mit der geringsten bzw. höchsten zulässigen Dosis des Studienmedikaments. Entsprechende Messungen wurden nach einer Woche wiederholt, um die Messwerte zu bestätigen, bevor ein Patient aus der Studie ausgeschlossen wurde. Patienten wurden auch aus der Studie ausgeschlossen, wenn es notwendig war, sie mit einem zusätzlichen Phosphatbinder zu behandeln. Schwangerschaft wurde als SUE gewertet. Die im PA21-Behandlungsarm erfassten Ereignisse schließen auch die Ereignisse ein, die sich in der drei-wöchigen Phase 2 des ersten Teils der Studie (PA-CL-05A) ereigneten, obwohl Phase 2 aufgrund des nicht mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie konformen Vergleichs der PA21 Erhaltungsdosis mit der PA21 Niedrigdosis für die Nutzenbewertung nicht relevant ist.
PA-CL-05A/05B	Dieser Endpunkt schließt Studienabbrüche aufgrund eines unerwünschten Ereignisses („withdrawal“) ein. Patienten wurden nach Beginn der Behandlung aus der Studie ausgeschlossen, wenn ein unzumutbares unerwünschtes Ereignis auftrat. Dies schloss u.a. das Über-, bzw. Unterschreiten bestimmter Laborparameter wie den Serumkalziumspiegel und den Serumphosphatspiegel ein, trotz Behandlung mit der geringsten bzw. höchsten zulässigen Dosis des Studienmedikaments. Entsprechende Messungen wurden nach einer Woche wiederholt, um die Messwerte zu bestätigen, bevor ein Patient aus der Studie ausgeschlossen wurde. Patienten wurden auch aus der Studie ausgeschlossen, wenn es notwendig war, sie mit einem zusätzlichen Phosphatbinder zu behandeln. Schwangerschaft wurde als SUE gewertet. Die im PA21-Behandlungsarm erfassten Ereignisse schließen auch die Ereignisse ein, die sich in der drei-wöchigen Phase 2 des ersten Teils der Studie (PA-CL-05A) ereigneten, obwohl Phase 2 aufgrund des nicht mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie konformen Vergleichs der PA21 Erhaltungsdosis mit der PA21 Niedrigdosis für die Nutzenbewertung nicht relevant ist.

Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt Patienten mit Therapieabbruch wegen unerwünschtem Ereignis (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
PA-CL-03A	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
PA-CL-05A	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
PA-CL-05A/05B	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch

PA-CL-03A: Auf Studienebene besteht ein niedriges Verzerrungspotenzial; für den Endpunkt Patienten mit Therapieabbruch wegen unerwünschtem Ereignis (UE) liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Dennoch wird das Verzerrungspotenzial für den subjektiven Endpunkt Patienten mit Therapieabbruch wegen unerwünschtem Ereignis (UE) aufgrund des offenen Designs der Studie als hoch beurteilt.

PA-CL-05A: Für den Endpunkt „Patienten mit Therapieabbruch wegen unerwünschtem Ereignis (UE)“ wurde das Verzerrungspotential hoch bewertet, da bei der offenen Studie trotz niedrigem Verzerrungspotential auf Studienebene hier ein subjektiv beeinflussbarer Endpunkt vorliegt.

PA-CL-05A/B: Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden.

Tabelle 4-75: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Therapieabbruch wegen unerwünschtem Ereignis (UE)> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Studien	**PA21**	**Vergleichstherapie**	**PA21 vs. Vergleichstherapie**		
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert**	**Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert**	**Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert**
Studie gegen Sevelamer HCl					
PA-CL-03A[a,b,c]	17 / 76 (22,4 %)	6 / 26 (23,1 %)	0,969 [0,428; 2,195] 0,940	0,960 [0,333; 2,772] 0,941	0,709 [-20,599; 22,016] 0,948
Studie gegen Sevelamerkarbonat					
PA-CL-05A[a,d]	116 / 707 (16,4 %)	23 / 348 (6,6 %)	2,483 [1,617; 3,811] <0,001	2,773 [1,738; 4,426] <0,001	-9,798 [-13,824; -5,772] <0,001
PA-CL-05A/05B[a,d]	148 / 707 (20,9 %)	36 / 348 (10,3 %)	2,024 [1,439; 2,845] < 0,001	2,295 [1,554; 3,388] < 0,001	-10,589 [-15,363; -5,814] < 0,001

a: Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

b: Auswertung des SAF N = 102

c: Dieser Endpunkt schließt Studienabbrüche aufgrund eines unerwünschten Ereignisses, sowie das Absetzen der Studienmedikation (*study drug discontinued permanently"*.) mit ein.

d: Auswertung des SAF N=1.055

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten

vs. = versus

RR = relatives Risiko

OR = Odds Ratio

ARR = Absolute Risikoreduktion

SAF = Safety Set

KI = Konfidenzintervall

HCl = Hydrochlorid

In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.

In der Studie PA-CL-03A war der Anteil Patienten mit Therapieabbruch wegen unerwünschtem Ereignis unter PA21 und unter Sevelamer HCl vergleichbar (22,4 % vs. 23,1 %; p = 0,940). Jedoch gab es in der Studie PA-CL-05A/05B im PA21-Behandlungsarm einen höheren Anteil Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE (20,9 % vs. 10,3 %) als im Sevelamer-Behandlungsarm. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen war statistisch signifikant (p < 0,001). Therapieabbrüche wegen unerwünschtem Ereignis traten im PA21 Behandlungsarm dabei vor allem im ersten Teil der Studie, PA-CL-05A, auf (16,4 %), während die Therapieabbrüche bei den mit Sevelamer behandelten Patienten gleichmäßiger auf die beiden Studienteile verteilt waren (05A: 6,6 %). Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungen ist für die Therapieabbrüche aufgrund eines unerwünschten Ereignisses auch im ersten Teil der Studie statistisch signifikant (p < 0,001).

4.3.1.3.1.4.4 <Endpunkt Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad> – RCT

Tabelle 4-76: Operationalisierung von <Endpunkt Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad>

Studie	Operationalisierung
PA-CL-03A	Die Intensität/ der Schweregrad jeden UEs wurde gemäß der Bewertung des Prüfarztes im eCRF dokumentiert und einer der folgenden Kategorien zugeordnet: • leicht: Das UE hat keinen Einfluss auf die gewohnte Alltagstätigkeit, es bestehen leichte Beschwerden. • moderat: Das UE hat einigen Einfluss auf die tägliche Tätigkeit, der Patient kann unangenehme Beschwerden erfahren haben. • schwer: Das UE wirkt behindernd auf die Ausübung der gewohnten Tätigkeit und der Patient hat unerträgliche Behinderungen oder Schmerzen erfahren.
PA-CL-05A	Die Intensität/ der Schweregrad eines jeden UEs wurde gemäß der Bewertung des Prüfarztes im eCRF dokumentiert. Im Allgemeinen galt, dass die erfasste Intensität/ der Schweregrad eines bestimmten UEs der schlimmsten Intensität/ dem höchsten Schweregrades entsprach, die der Patient im Verlauf des Ereignisses erlebte. Die medizinische Bewertung der Intensität/ des Schweregrads erfolgte anhand der folgenden Definitionen: • leicht: Das UE wird ohne weiteres toleriert und hat keinen Einfluss auf die gewohnte Tätigkeit. • moderat: Das UE hat Einfluss auf die tägliche Tätigkeit, aber der Patient ist immer noch in der Lage, dem Alltag nachzugehen. • schwer: Das UE wirkt behindernd auf den Patienten, und dieser ist arbeitsunfähig oder außer Stande, der gewohnten Tätigkeit nachzugehen. Der Begriff „schwer“ zur Beschreibung der Intensität (Schweregrad) eines bestimmten Ereignisses (wie z. B. ein leichter, moderater oder schwerer Myokardinfarkt) war nicht gleichzusetzen mit „schwerwiegend“, welcher sich auf das Ergebnis für den Patienten/das Ereignis bezieht oder auf Handlungskriterien basiert; diese sind generell mit Ereignissen assoziiert, welche für den Patienten lebensbedrohlich sind oder eine bleibende Behinderung hervorrufen. Der Begriff „schwerwiegend“ (nicht Schwere) wird als ein Maß für die Definition regulatorischer Berichtsvorgaben herangezogen. Ein „schweres“ Ereignis an sich mag von relativ geringer medizinischer Bedeutung sein (wie z. B. schwere Kopfschmerzen). Die im PA21-Behandlungsarm erfassten Ereignisse schließen auch die Ereignisse ein, die sich in der drei-wöchigen Phase 2 des ersten Teils der Studie (PA-CL-05A) ereigneten, obwohl Phase 2 aufgrund des nicht mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie konformen Vergleichs der PA21 Erhaltungsdosis mit der PA21 Niedrigdosis für die Nutzenbewertung nicht relevant ist.
PA-CL-05A/05B	Die Intensität/ der Schweregrad eines jeden UEs wurde gemäß der Bewertung des Prüfarztes im eCRF dokumentiert. Im Allgemeinen galt, dass die erfasste Intensität/ der Schweregrad eines bestimmten UEs der schlimmsten Intensität/ dem höchsten Schweregrades entsprach, die der Patient im Verlauf des Ereignisses erlebte. Die medizinische Bewertung der Intensität/ des Schweregrads erfolgte anhand der

folgenden Definitionen:

- leicht: Das UE wird ohne weiteres toleriert und hat keinen Einfluss auf die gewohnte Tätigkeit.
- moderat: Das UE hat Einfluss auf die tägliche Tätigkeit, aber der Patient ist immer noch in der Lage, dem Alltag nachzugehen.
- schwer: Das UE wirkt behindernd auf den Patienten, und dieser ist arbeitsunfähig oder außer Stande, der gewohnten Tätigkeit nachzugehen.

Der Begriff „schwer“ zur Beschreibung der Intensität (Schweregrad) eines bestimmten Ereignisses (wie z. B. ein leichter, moderater oder schwerer Myokardinfarkt) war nicht gleichzusetzen mit „schwerwiegend“, welcher sich auf das Ergebnis für den Patienten/das Ereignis bezieht oder auf Handlungskriterien basiert; diese sind generell mit Ereignissen assoziiert, welche für den Patienten lebensbedrohlich sind oder eine bleibende Behinderung hervorrufen. Der Begriff „schwerwiegend“ (nicht Schwere) wird als ein Maß für die Definition regulatorischer Berichtsvorgaben herangezogen. Ein „schweres“ Ereignis an sich mag von relativ geringer medizinischer Bedeutung sein (wie z. B. schwere Kopfschmerzen).

Die im PA21-Behandlungsarm erfassten Ereignisse schließen auch die Ereignisse ein, die sich in der drei-wöchigen Phase 2 des ersten Teils der Studie (PA-CL-05A) ereigneten, obwohl Phase 2 aufgrund des nicht mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie konformen Vergleichs der PA21 Erhaltungsdosis mit der PA21 Niedrigdosis für die Nutzenbewertung nicht relevant ist.

Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad> 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
PA-CL-03A	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
PA-CL-05A	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
PA-CL-05A/05B	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch

PA-CL-03A: Auf Studienebene besteht ein niedriges Verzerrungspotenzial. Für den Endpunkt Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Dennoch wird das Verzerrungspotenzial für den subjektiven Endpunkt Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad und für die einzelnen Schweregrade aufgrund des offenen Designs der Studie als hoch beurteilt.

PA-CL-05A: Für den Endpunkt „Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad“ wurde das Verzerrungspotential für die einzelnen Schweregrade hoch bewertet, da bei der offenen Studie bei niedrigem Verzerrungspotential auf Studienebene und adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips hier ein subjektiv beeinflussbarer Endpunkt vorliegt.

PA-CL-05A/B: Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden.

Tabelle 4-78: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Studien	**PA21**	**Vergleichstherapie**	**PA21 vs. Vergleichstherapie**		
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert**	**Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert**	**Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert**
Studie gegen Sevelamer HCl PA-CL-03A[a,b]					
Milde UE	36 / 76 (47,4 %)[d]	10 / 26 (38,5 %)	1,232 [0,717; 2,115] 0,450	1,440 [0,580; 3,575] 0,432	-8,907 [-37,327; 19,513] 0,539
Moderate UE	10 / 76 (13,2 %)	4 / 26 (15,4 %)	0,855 [0,293; 2,495] 0,775	0,833 [0,237; 2,926] 0,776	2,227 [-14,914; 19,368] 0,799
Schwere UE	2 / 76 (2,6 %)[d]	1 / 26 (3,8 %)	0,684 [0,065; 7,238] 0,753	0,676 [0,059; 7,775] 0,753	1,215 [-7,160; 9,589] 0,776
Studie gegen Sevelamerkarbonat					
PA-CL-05A[a,c]					
Milde UE	279 / 707 (39,5 %)	117 / 348 (33,6 %)	1,174 [0,987; 1,396] 0,070	1,287 [0,984; 1,684] 0,066	-5,842 [-13,494; 1,810] 0,135
Moderate UE	230 / 707 (32,5 %)	112 / 348 (32,2 %)	1,011 [0,839; 1,217] 0,910	1,016 [0,772; 1,337] 0,910	-0,348 [-7,642; 6,946] 0,926
Schwere UE	84 / 707 (11,9 %)	38 / 348 (10,9 %)	1,088 [0,758; 1,561] 0,647	1,100 [0,732; 1,652] 0,646	-0,962 [-5,264; 3,341] 0,661
PA-CL-05A/05B[a,c]					
Milde UE	253 / 707 (35,8 %)	111 / 348 (31,9 %)	1,122 [0,935; 1,347] 0,217	1,190 [0,906; 1,563] 0,212	-3,888 [-11,281; 3,504] 0,303
Moderate UE	262 / 707 (37,1 %)	136 / 348 (39,1 %)	0,948 [0,806; 1,116] 0,522	0,918 [0,705; 1,195] 0,524	2,022 [-5,932; 9,977] 0,618
Schwere UE	113 / 707 (16,0 %)	61 / 348 (17,5 %)	0,912 [0,687; 1,211] 0,524	0,895 [0,636; 1,260] 0,525	1,546 [-3,749; 6,840] 0,567

Studien	PA21	Vergleichstherapie	PA21 vs. Vergleichstherapie		
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert

a: Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

b: Auswertung des SAF N = 102

c: Auswertung des SAF N = 1.055

d: Im CSR werden Ereignisse, für die kein Schweregrad angegeben war, als "missing" aufgelistet. Für die hier vorliegende Analyse wurden alle Ereignisse mit „missing" als „schwer" klassifiziert. Dadurch erklärt sich die Abweichung um 1 Patienten zwischen CSR und dieser Tabelle: Ein Patient hatte vier milde UE und ein UE mit fehlender Angabe zu Schweregrade. Dieser Patient wird hier unter „schwer" gezählt.

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten

vs. = versus

RR = relatives Risiko

OR = Odds Ratio

ARR = Absolute Risikoreduktion

SAF = Safety Set

KI = Konfidenzintervall

HCl = Hydrochlorid

Pro Patient wurde das UE mit dem höchsten Schweregrad gezählt. Der Schweregrad wurde durch den Prüfarzt evaluiert.

In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.

Der Anteil der Patienten mit mildem unerwünschten Ereignis in der Studie PA-CL-03A war unter PA21 höher als unter Sevelamer HCl (47,4 % vs. 38,5 %), wobei der Unterschied jedoch statistisch nicht signifikant war (p = 0,450). Diese Verhältnis verkehrte sich in Bezug auf die moderaten und die schweren unerwünschten Ereignis: Dort war jeweils im PA21-Behandlungsarm ein geringerer Anteil Patienten von einem moderaten (13,2 % vs. 15,4 %) oder schweren (2,6 % vs. 3,8 %) unerwünschten Ereignis betroffen war als unter Sevelamer HCl. Auch diese Ergebnisse waren nicht statistisch signifikant unterschiedlich (p = 0,775 und p = =0,753, respektive).

In der Studie PA-CL-05A/05B war der Anteil der Patienten mit mildem unerwünschtem Ereignis unter PA21 mit 35,8 % höher als unter Sevelamerkarbonat mit 31,9 %. In Bezug auf moderate oder schwere UE, jedoch kehrte sich dieses Verhältnis um: Im Sevelamer-Arm

traten bei 39,1 % der Patienten moderate UEs ein, im PA21-Arm nur bei 37,1 %. Ebenso traten im Sevelamer-Arm bei 17,5 % der Patienten schwere UEs ein, im PA21-Arm war dies nur bei 16,0 % der Patienten der Fall. Bei keinem der drei Vergleiche war der Unterschied jedoch statistisch signifikant (milde UE p = 0,217; moderate UE p = 0,522; schwere UE p = 0,524).

Betrachtet man nur den ersten Teil dieser Studie, PA-CL-05A, so traten unter PA21 bei 39,5 % der Patienten milde UEs auf. Unter Sevelamer war dieser Anteil geringer mit 33,6 % der Patienten. Moderate UEs traten bei beiden Behandlungsarmen gleich häufig auf (PA21: 32,5 %; Sevelamer: 32,2 %). Schwere UEs traten im ersten Teil der Studie, im Gegensatz zu den Ergebnissen der Gesamtstudie bei den PA21 Patienten etwas häufiger auf als bei den Sevelamer Patienten (11,9 % vs. 10,9 %). Keiner der im ersten Teil der Studie beobachteten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen war statistisch signifikant (p = 0,070 (mild); p = 0,910 (moderat); p = 0,647 (schwer)).

4.3.1.3.1.4.5 <Endpunkt Patienten mit metabolischer Azidose> – RCT

Tabelle 4-79: Operationalisierung von <Endpunkt Patienten mit metabolischer Azidose>

Studie	Operationalisierung
PA-CL-03A	Die Auswertung erfolgte auf Basis des PT „metabolic acidosis“, wie im CSR berichtet.
PA-CL-05A	Die Auswertung erfolgte auf Basis des PT „metabolic acidosis“, wie im CSR berichtet. Die im PA21-Behandlungsarm erfassten Ereignisse schließen auch die Ereignisse ein, die sich in der drei-wöchigen Phase 2 des ersten Teils der Studie (PA-CL-05A) ereigneten, obwohl Phase 2 aufgrund des nicht mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie konformen Vergleichs der PA21 Erhaltungsdosis mit der PA21 Niedrigdosis für die Nutzenbewertung nicht relevant ist.
PA-CL-05A/05B	Die Auswertung erfolgte auf Basis des PT „metabolic acidosis“, wie im CSR berichtet. Die im PA21-Behandlungsarm erfassten Ereignisse schließen auch die Ereignisse ein, die sich in der drei-wöchigen Phase 2 des ersten Teils der Studie (PA-CL-05A) ereigneten, obwohl Phase 2 aufgrund des nicht mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie konformen Vergleichs der PA21 Erhaltungsdosis mit der PA21 Niedrigdosis für die Nutzenbewertung nicht relevant ist.

Tabelle 4-80: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt Patienten mit metabolischer Azidose> 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
PA-CL-03A	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
PA-CL-05A	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
PA-CL-05A/05B	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch

PA-CL-03A: Auf Studienebene besteht ein niedriges Verzerrungspotenzial. Für den Endpunkt metabolische Azidose liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Dennoch wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt aufgrund des offenen Design der Studie als hoch beurteilt, insbesondere da dieser Endpunkte in der Studie ursprünglich nicht vorgesehen war und retrospektiv auf der Basis eines PTs analysiert und ausgewertet wurde.

PA-CL-05A: Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotential vor. Der Endpunkt „Patienten mit metabolischer Azidose“ wurde retrospektiv auf der Basis eines PT ausgewertet und wird beim offenen Design der Studie als hoch verzerrt beurteilt.

PA-CL-05A/B: Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der

in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden.

Tabelle 4-81: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit metabolischer Azidose> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Studien	**PA21**	**Vergleichstherapie**	**PA21 vs. Vergleichstherapie**		
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert**	**Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert**	**Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert**
Studie gegen Sevelamer HCl					
PA-CL-03A[a,b]	0 / 76 (0,0 %)	0 / 26 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.
Studie gegen Sevelamerkarbonat					
PA-CL-05A[a,c]	1 / 707 (0,1 %)	0 / 348 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.
PA-CL-05A/05B[a,c]	2 / 707 (0,3 %)	0 / 348 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.

a: Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]
b: Auswertung des SAF N = 102
c: Auswertung des SAF N = 1.055
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
HCl = Hydrochlorid
In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.

In der Studie PA-CL-03A erlitt kein Patient eine metabolische Azidose. In der Studie PA-CL-05A/05B trat eine metabolische Azidose in beiden Armen entweder gar nicht (Sevelamer-Arm) oder nur sehr selten auf (PA21 0,3 %). In absoluten Zahlen gesehen entspricht dies

zwei Patienten, die unter PA21 mit einer metabolischen Azidose diagnostiziert wurden, wovon jeweils ein Patient im ersten Teil der Studie, PA-CL-05A, und ein Patient im zweiten Teil der Studie diagnostiziert wurden. Aufgrund der äußerst geringen Ereigniszahl konnte keine statistische Auswertung durchgeführt werden.

4.3.1.3.1.4.6 <Endpunkt Patienten mit Hyperphosphatämie> – RCT

Tabelle 4-82: Operationalisierung von <Endpunkt Patienten mit Hyperphosphatämie>

Studie	Operationalisierung
PA-CL-03A	Dieser Endpunkt wird anhand von zwei verschiedenen Auswertungen auf Basis von MedDRA Begriffen („Hyperphosphatemia" und „Blood phosphorus increased") und anhand von Laborwerten dargestellt. Die Auswertung auf Basis der MedDRA Begriffe erfolgte in Orientierung an den im Studienbericht der Studie PA-CL-05A/05B berichteten Begriffe. Patienten wurde für die Auswertung auf Basis von Laborwerten als hyperphosphatämisch klassifiziert, wenn ihr Serumphosphatspiegel trotz angemessener Dosisanpassungen zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen Studienbeginn und Studienende > 2,75 mmol / L (> 8,5 mg / dL) betrug. Dieser Schwellenwert war im Studienprotokoll der Studie PA-CL-03A präspezifiziert.
PA-CL-05A	Dieser Endpunkt wird anhand von zwei verschiedenen Auswertungen auf Basis von im Studienbericht berichteten MedDRA Begriffen („Hyperphosphatemia" und „Blood phosphorus increased") und anhand von Laborwerten dargestellt. Patienten wurde für die Auswertung auf Basis von Laborwerten als hyperphosphatämisch klassifiziert, wenn ihr Serumphosphatspiegel trotz angemessener Dosisanpassungen zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen Studienbeginn und Studienende > 2,75 mmol / L (> 8,5 mg / dL) betrug. Dieser Schwellenwert war im Studienprotokoll präspezifiziert. Zusätzlich wird die Anzahl Patienten mit anhaltender Hyperphosphatämie dargestellt. Dies beinhaltet eine Hyperphosphatämie, bei der zwei aufeinanderfolgende Proben die Kriterien erfüllen und mindestens sechs Tage zwischen den beiden Proben liegen. Die im PA21-Behandlungsarm erfassten Ereignisse (auf Basis von Laborwerten) schließen nicht die Ereignisse ein, die sich in der drei-wöchigen Phase 2 des ersten Teils der Studie (PA-CL-05A) ereigneten. Auswertungen von Ereignissen, die auf der Basis von PT operationalisiert wurden, berücksichtigen auch die Phase 2 des ersten Teils der Studie 05A.
PA-CL-05A/05B	Dieser Endpunkt wird anhand von zwei verschiedenen Auswertungen auf Basis von im Studienbericht berichteten MedDRA Begriffen („Hyperphosphatemia" und „Blood phosphorus increased") und anhand von Laborwerten dargestellt. Patienten wurde für die Auswertung auf Basis von Laborwerten als hyperphosphatämisch klassifiziert, wenn ihr Serumphosphatspiegel trotz angemessener Dosisanpassungen zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen Studienbeginn und Studienende > 2,75 mmol / L (> 8,5 mg / dL) betrug. Dieser Schwellenwert war im Studienprotokoll präspezifiziert. Zusätzlich wird die Anzahl Patienten mit anhaltender Hyperphosphatämie dargestellt. Dies beinhaltet eine Hyperphosphatämie, bei der zwei aufeinanderfolgende Proben die Kriterien erfüllen und mindestens sechs Tage zwischen den beiden Proben liegen. Die im PA21-Behandlungsarm erfassten Ereignisse (auf Basis von Laborwerten) schließen nicht die Ereignisse ein, die sich in der drei-wöchigen Phase 2 des ersten Teils der Studie (PA-CL-05A) ereigneten. . Auswertungen von Ereignissen, die auf der Basis von PT operationalisiert wurden, berücksichtigen auch die Phase 2 des ersten Teils der Studie 05A.

Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt Patienten mit Hyperphosphatämie> 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
PA-CL-03A	niedrig	nein	ja	ja	ja/nein	niedrig/hoch
PA-CL-05A	niedrig	nein	ja	ja	ja/nein	niedrig/hoch
PA-CL-05A/05B	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch

PA-CL-03A: Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig bewertet. Für die Auswertung des Endpunkts Patienten mit Hyperphosphatämie liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Somit wurde für diesen objektiv erfassbaren Endpunkt (Beurteilung auf Basis von Laborwerten) trotz des offenen Designs der Studie das Verzerrungspotenzial als niedrig beurteilt. Für die Analyse auf Basis der PTs wird jedoch für die retrospektive Auswertung ein hohes Verzerrungspotential angenommen.

PA-CL-05A: Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotential als niedrig bewertet. Auch auf Endpunktebene wurde hier nur ein niedriges Verzerrungspotential angenommen, da es sich um einen objektiv erfassbaren Parameter (Beurteilung auf Basis von Laborwerten) handelt und das ITT-Prinzip adäquat angewendet wurde. Für die Analyse auf Basis der PTs wird jedoch für die retrospektive Auswertung ein hohes Verzerrungspotential angenommen.

PA-CL-05A/B: Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden.

Tabelle 4-84: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hyperphosphatämie> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Studien	**PA21**	**Vergleichstherapie**	**PA21 vs. Vergleichstherapie**		
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert**	**Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert**	**Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert**
Studie gegen Sevelamer HCl PA-CL-03A[a,b]					
Hyperphosphatämie[c]	2 / 76 (2,6 %)	2 / 26 (7,7 %)	0,342 [0,051; 2,307] 0,271	0,324 [0,043; 2,429] 0,273	5,061 [-6,207; 16,328] 0,379
Hyperphosphatämie[d]	2 / 76 (2,6 %)	1 / 26 (3,8 %)	0,684 [0,065; 7,238] 0,753	0,676 [0,059; 7,775] 0,753	1,215 [-7,160; 9,589] 0,776
Studie gegen Sevelamerkarbonat					
PA-CL-05Aa,e					
Hyperphosphatämie[c]	98 / 707 (13,9 %)	29 / 348 (8,3 %)	1,663 [1,122; 2,466] 0,011	1,770 [1,145; 2,737] 0,010	-5,528 [-9,618; -1,438] 0,008
Hyperphosphatämie[f]	290 / 707 (41,0 %)	99 / 348 (28,4 %)	1,442 [1,194; 1,741] <0,001	1,749 [1,326; 2,307] <0,001	-12,570 [-19,897; -5,243] <0,001
Anhaltende Hyperphosphatämie[g]	70 / 707 (9,9 %)	22 / 348 (6,3 %)	1,566 [0,987; 2,485] 0,057	1,628 [0,990; 2,677] 0,055	-3,579 [-7,095; -0,064] 0,046
PA-CL-05A/05Ba,e[e,f]					
Hyperphosphatämie[c]	127 / 707 (18,0 %)	50 / 348 (14,4 %)	1,250 [0,925; 1,689] 0,146	1,305 [0,914; 1,863] 0,142	-3,595 [-8,657; 1,466] 0,164
Hyperphosphatämie[f]	298 / 707 (42,1 %)	108 / 348 (31,0 %)	1,358 [1,136; 1,624] < 0,001	1,619 [1,234; 2,125] < 0,001	-11,115 [-18,676; -3,555] 0,004
Anhaltende Hyperphosphatämie[g]	79 / 707 (11,2 %)	28 / 348 (8,0 %)	1,389 [0,920; 2,096] 0,118	1,438 [0,915; 2,258] 0,115	-3,128 [-6,995; 0,739] 0,113
a: Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]					

b: Auswertung des SAF N = 102
c: Hyperphosphatämie: Definition auf der Basis der „preferred terms" unter Verwendung von adaptierten SMQ Gruppen
d: Hyperphosphatämie basierend auf Laborkriterien während der Behandlungszeit.
e: Auswertung des SAF N = 1.055
f: Hyperphosphatämie basierend auf Laborkriterien zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen Studienbeginn und Studienende.
g: Anhaltende Hypo-/Hyperphosphatämie; Hyperkalzämie, wenn zwei aufeinanderfolgende Proben die Kriterien erfüllten und mindestens 6 Tage zwischen den beiden Proben lagen.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
HCl = Hydrochlorid
In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.

In der Studie PA-CL-03A war der Anteil der Patienten, die an einer Hyperphosphatämie, basierend auf der Auswertung nach PT, litten, unter PA21 niedriger als unter Sevelamer HCl (2,6% vs. 7,7 %). Der Anteil der Patienten, die nach prädefinierten Laborkriterien während der Behandlungsphase unter einer Hyperphosphatämie litten, war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (2,6 % vs. 3,8 %). Die Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen waren in dieser Studie für keine der beiden Hyperphosphatämie-Auswertungen statistisch signifikant ($p = 0,271$ und $p = 0,753$).

In der Studie PA-CL-05A/05B war der Anteil der Patienten mit einer Hyperphosphatämie basierend auf der Auswertung nach PT, im PA21-Behandlungsarm höher als im Sevelamerkarbonat-Behandlungsarm (18,0 % vs. 14,4 %). Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant ($p = 0,146$). Basierend auf Labormessungen zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen Studienbeginn und Studienende kam die im PA21-Behandlungsarm dieser Studie jedoch statistisch signifikant häufiger vor (42,1 %) als im Sevelamerkarbonat-Behandlungsarm (31,0 %; $p < 0,001$). Patienten mit einer anhaltenden Hyperphosphatämie waren unter PA21 prozentual etwas häufiger als unter Sevelamer-karbonat (11,2 % vs. 8,0 %), wobei dieser Unterschied aber statistisch nicht signifikant war ($p = 0,118$).

Die Ergebnisse der Gesamtstudie PA-CL-05A/05B entsprechen im Wesentlichen den Ergebnissen, die bereits im ersten Teil der Studie, PA-CL-05A, beobachtet wurden: Im PA21 Behandlungsarm traten bei einem größeren Anteil Patienten eine Hyperphosphatämie auf (13,9 % nach der PT Auswertung und bei 41,0 % nach Auswertung nach Laborwerten). Diese Unterschiede waren in beiden Auswertungen statistisch signifikant ($p = 0,011$ bzw. $p < 0,001$). Auch im ersten Teil der Studie trat bei einem größeren Anteil PA21 Patienten eine anhaltende Hyperphosphatämie auf, als bei den Sevelamer Patienten (9,9 % vs. 6,3 %), wobei dieser Unterschied jedoch nicht signifikant war ($p = 0,057$).

4.3.1.3.1.4.7 <Endpunkt Patienten mit Hypophosphatämie> – RCT

Tabelle 4-85: Operationalisierung von <Endpunkt Patienten mit Hypophosphatämie>

Studie	Operationalisierung
PA-CL-03A	Dieser Endpunkt wird anhand von zwei verschiedenen Auswertungen auf Basis von MedDRA Begriffen („Hypophosphataemia" und „Blood phosphorus decreased") und anhand von Laborwerten dargestellt. Die Auswertung auf Basis der MedDRA Begriffe erfolgte auf Basis der im Studienbericht der Studie PA-CL-05A/05B berichteten Begriffe. Patienten wurde für die Auswertung auf Basis von Laborwerten als hypophosphatämisch klassifiziert, wenn ihr Serumphosphatspiegel trotz angemessener Dosisanpassungen zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen Studienbeginn und Studienende < 1,13 mmol / L war. Dieser Schwellenwert war im Studienprotokoll der Studie präspezifiziert. Die Operationalisierung dieses Endpunkts unterscheidet sich zwischen Studie PA-CL-03A und Studie PA-CL-05A/05B.
PA-CL-05A	Dieser Endpunkt wird anhand von zwei verschiedenen Auswertungen auf Basis von im Studienbericht berichteten MedDRA Begriffen („Hypophosphataemia" und „Blood phosphorus decreased") und anhand von Laborwerten dargestellt. Patienten wurde für die Auswertung auf Basis von Laborwerten als hypophosphatämisch klassifiziert, wenn ihr Serumphosphatspiegel trotz angemessener Dosisanpassungen zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen Studienbeginn und Studienende < 0,807 mmol / L (< 2,5 mg / dL) war. Dieser Schwellenwert war im Studienprotokoll präspezifiziert. Zusätzlich wird die Anzahl Patienten mit anhaltender Hypophosphatämie dargestellt. Dies beinhaltet eine Hypophosphatämie, bei der zwei aufeinanderfolgende Proben die Kriterien erfüllen und mindestens sechs Tage zwischen den beiden Proben liegen. Die im PA21-Behandlungsarm erfassten Ereignisse (auf Basis PTs) schließen auch die Ereignisse ein, die sich in der drei-wöchigen Phase 2 des ersten Teils der Studie (PA-CL-05A) ereigneten. Auswertungen von Ereignissen, die auf der Basis von Laborwerten operationalisiert wurden, berücksichtigen nur die Phase 1 des ersten Teils der Studie 05A. Die Operationalisierung dieses Endpunkts unterscheidet sich zwischen Studie PA-CL-03A und Studie PA-CL-05A/05B.
PA-CL-05A/05B	Dieser Endpunkt wird anhand von zwei verschiedenen Auswertungen auf Basis von im Studienbericht berichteten MedDRA Begriffen („Hypophosphataemia" und „Blood phosphorus decreased") und anhand von Laborwerten dargestellt. Patienten wurde für die Auswertung auf Basis von Laborwerten als hypophosphatämisch klassifiziert, wenn ihr Serumphosphatspiegel trotz angemessener Dosisanpassungen zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen Studienbeginn und Studienende < 0,807 mmol / L (< 2,5 mg / dL) war. Dieser Schwellenwert war im Studienprotokoll präspezifiziert. Zusätzlich wird die Anzahl Patienten mit anhaltender Hypophosphatämie dargestellt. Dies beinhaltet eine Hypophosphatämie, bei der zwei aufeinanderfolgende Proben die Kriterien erfüllen und mindestens sechs Tage zwischen den beiden Proben liegen. Die im PA21-Behandlungsarm erfassten Ereignisse (auf Basis PTs) schließen auch die Ereignisse ein, die sich in der drei-wöchigen Phase 2 des ersten Teils der Studie (PA-CL-05A) ereigneten, obwohl Phase 2 aufgrund des nicht mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie konformen Vergleichs der PA21 Erhaltungsdosis mit der PA21

	Niedrigdosis für die Nutzenbewertung nicht relevant ist. Auswertungen von Ereignissen, die auf der Basis von Laborwerten operationalisiert wurden, berücksichtigen nur die Phase 1 des ersten Teils der Studie 05A. Die Operationalisierung dieses Endpunkts unterscheidet sich zwischen Studie PA-CL-03A und Studie PA-CL-05A/05B.

Tabelle 4-1: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt Patienten mit Hypophosphatämie> 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
PA-CL-03A	niedrig	nein	ja	ja	ja/nein	niedrig/hoch
PA-CL-05A	niedrig	nein	ja	ja	ja/nein	niedrig/hoch
PA-CL-05A/05B	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch

PA-CL-03A: Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig bewertet. Für die Auswertung des Endpunkts Patienten mit Hypophosphatämie liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Somit wurde für diesen objektiv erfassbaren Endpunkt (Beurteilung auf Basis von Laborwerten) trotz des offenen Designs der Studie das Verzerrungspotenzial als niedrig beurteilt. Für die Analyse auf Basis der PT wird jedoch für die retrospektive Auswertung ein hohes Verzerrungspotential angenommen.

PA-CL-05A: Für die Auswertung des Endpunkts „Patienten mit Hypophosphatämie“ liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die beiden Operationalisierungen sind jedoch unterschiedlich zu beurteilen. Die Verwendung von preferred terms bedingt ein hohes Verzerrungspotential, die alleinige Basierung auf Laborwerten wird jedoch trotz des offenen Designs der Studie mit einem niedrigen Verzerrungspotential bewertet.

PA-CL-05A/B: Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden.

Tabelle 4-86: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hypophosphatämie> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Studien	**PA21**	**Vergleichstherapie**	**PA21 vs. Vergleichstherapie**		
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert**	**Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert**	**Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert**
Studie gegen Sevelamer HCl PA-CL-03A[a,b]					
Hypophosphatämie[c]	17 / 76 (22,4 %)	3 / 26 (11,5 %)	1,939 [0,618; 6,084] 0,257	2,209 [0,591; 8,257] 0,239	-10,830 [-27,669; 6,009] 0,207
Hypophosphatämie[d]	4 / 76 (5,3 %)	3 / 26 (11,5 %)	0,456 [0,109; 1,905] 0,282	0,426 [0,089; 2,045] (0,286)	6,275 [-7,763; 20,314] 0,381
Studie gegen Sevelamerkarbonat					
PA-CL-05A[a,e]					
Hypophosphatämie[c]	28 / 707 (4,0 %)	20 / 348 (5,7 %)	0,689 [0,394; 1,206] 0,192	0,676 [0,375; 1,219] 0,193	1,787 [-1,128; 4,702] 0,230
Hypophosphatämie[f]	40 / 707 (5,7 %)	29 / 348 (8,3 %)	0,679 [0,428; 1,076] 0,099	0,660 [0,402; 1,084] 0,100	2,676 [-0,828; 6,179] 0,134
Anhaltende Hypophosphatämie[g]	1 / 707 (0,1 %)	4 / 348 (1,1 %)	0,123 [0,014; 1,097] 0,060	0,122 [0,014; 1,094] 0,060	1,008 [-0,152; 2,168] 0,089
PA-CL-05A/05B[a,e]					
Hypophosphatämie[c]	45 / 707 (6,4 %)	33 / 348 (9,5 %)	0,671 [0,436; 1,032] 0,069	0,649 [0,406; 1,037] 0,071	3,118 [-0,614; 6,850] 0,102
Hypophosphatämie[f]	65 / 707 (9,2 %)	45 / 348 (12,9 %)	0,711 [0,497; 1,017] 0,062	0,682 [0,455; 1,021] 0,063	3,737 [-0,652; 8,127] 0,095
Anhaltende Hypophosphatämie[g]	3 / 707 (0,4 %)	5 / 348 (1,4 %)	0,295 [0,071; 1,229] 0,094	0,292 [0,069; 1,230] 0,093	1,012 [-0,335; 2,360] 0,141
a: Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]					

b: Auswertung des SAF N = 102

c: Hypophosphatämie: Definition auf der Basis der „preferred terms" unter Verwendung von adaptierten SMQ Gruppen

d: Hypophosphatämie basierend auf Laborkriterien während der Behandlungszeit.

e: Auswertung des SAF N = 1.055

f: Hypophosphatämie Basierend auf Laborkriterien zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen Studienbeginn und Studienende.

g: Anhaltende Hypo-/Hyperphosphatämie; Hyperkalzämie, wenn zwei aufeinanderfolgende Proben die Kriterien erfüllten und mindestens 6 Tage zwischen den beiden Proben lagen.

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten

vs. = versus

RR = relatives Risiko

OR = Odds Ratio

ARR = Absolute Risikoreduktion

SAF = Safety Set

KI = Konfidenzintervall

HCl = Hydrochlorid

In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.

In der Studie PA-CL-03A war der Anteil der Patienten mit einer Hypophosphatämie basierend auf der Auswertung nach PT unter PA21 höher als unter Sevelamer HCl (22,4 % vs. 11,5 %). Der Anteil der Patienten, die nach prädefinierten Laborkriterien während der Behandlungsphase unter einer Hypophosphatämie litten, war jedoch im Sevelamer HCl-Behandlungsarm höher als im PA21-Behandlungsarm (11,5 % vs. 5,3 %). Diese Unterschiede zwischen den beiden Gruppen waren jedoch jeweils statistisch nicht signifikant (p = 0,257 und p = 0,282).

In der Studie PA-CL-05A/05B war der Anteil der Patienten mit einer Hypophosphatämie für beide Operationalisierungen im PA21-Behandlungsarm niedriger als im Sevelamerkarbonat-Behandlungsarm (6,4 % vs. 9,5 % und 9,2 % vs. 12,9 %), wobei diese Ergebnisse statistisch nicht signifikant waren (p = 0,069 und p = 0,062). Patienten mit einer anhaltenden Hypophosphatämie traten unter PA21 prozentual weniger häufig auf als unter Sevelamerkarbonat (0,4 % vs. 1,4 %), wobei der Unterschied auch hier statistisch nicht signifikant war (p = 0,094).

Die Ergebnisse der Gesamtstudie PA-CL-05A/05B entsprechen wiederum den Ergebnissen des ersten Teils der Studie, PA-CL-05A: Ein größerer Anteil mit Sevelamer behandelter Patienten wurde im ersten Teil der Studie mit einer Hypophosphatämie diagnostiziert, als mit PA21 behandelte Patienten. Dabei machte es keinen Unterschied, ob nach die Auswertung anhand von PTs erfolgte (5,7 % vs. 4,0 %) oder anhand von Laborkriterien (8,3 % vs. 5,7 %), oder ob eine anhaltende Hypophosphatämie diagnostiziert wurde (1,1 % vs. 0,1 %). Wie auch in der Auswertung der Gesamtstudie PA-CL-05A/05B war auch im ersten Teil der Studie keiner dieser Unterschiede signifikant ($p = 0,192$; $p = 0,099$; $p = 0,060$).

4.3.1.3.1.4.8 <Endpunkt Patienten mit Hypokalzämie> – RCT

Tabelle 4-87: Operationalisierung von <Endpunkt Patienten mit Hypokalzämie>

Studie	Operationalisierung
PA-CL-03A	Dieser Endpunkt sowohl anhand von PTs und anhand von Laborschwellenwerten ausgewertet: Die verwendeten PTs waren „Hypocalcaemia“ und „Blood calcium decreased“ and „calcium ionized decreased“. Die Auswahl dieser PT orientierte sich an der Auswertung der Studie 05A/05B. Eine Hypokalzämie wurde anhand von Laborwerten diagnostiziert, wenn der Serumkalziumspiegel („total serum calcium“) < 1,9 mmol / L oder < 7,6 mg / dL lag. [CSR 03A Re-Analysis] Diese Definition war im Studienbericht präspezifiziert.
PA-CL-05A	Dieser Endpunkt sowohl anhand von PTs und anhand von Laborschwellenwerten ausgewertet: Die verwendeten PTs waren „Hypocalcaemia“, „Blood calcium decreased“ and „calcium ionized decreased“. Diese waren im Studienbericht berichtet. Eine Hypokalzämie wurde zusätzlich anhand von Laborwerten diagnostiziert, wenn der Serumkalziumspiegel („total serum calcium“) < 1,9 mmol / L oder < 7,6 mg / dL lag. Diese Definition war im Studienbericht präspezifiziert. Die im PA21-Behandlungsarm erfassten Ereignisse (auf Basis PTs) schließen auch die Ereignisse ein, die sich in der drei-wöchigen Phase 2 des ersten Teils der Studie (PA-CL-05A) ereigneten, obwohl Phase 2 aufgrund des nicht mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie konformen Vergleichs der PA21 Erhaltungsdosis mit der PA21 Niedrigdosis für die Nutzenbewertung nicht relevant ist. Die Auswertungen der Laborwerte beziehen sich nur auf Phase 1 des ersten Teils der Studie.
PA-CL-05A/05B	Dieser Endpunkt sowohl anhand von PTs und anhand von Laborschwellenwerten ausgewertet: Die verwendeten PTs waren „Hypocalcaemia“ und „Blood calcium decreased“ and „calcium ionized decreased“. Diese waren im Studienbericht berichtet. Eine Hypokalzämie wurde anhand von Laborwerten diagnostiziert, wenn der Serumkalziumspiegel („total serum calcium“) < 1,9 mmol / L oder < 7,6 mg / dL lag. Diese Definition war im Studienbericht präspezifiziert. Die im PA21-Behandlungsarm erfassten Ereignisse (auf Basis PTs) schließen auch die Ereignisse ein, die sich in der drei-wöchigen Phase 2 des ersten Teils der Studie (PA-CL-05A) ereigneten, obwohl Phase 2 aufgrund des nicht mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie konformen Vergleichs der PA21 Erhaltungsdosis mit der PA21 Niedrigdosis für die Nutzenbewertung nicht relevant ist. Für Auswertungen der Laborwerte wurde vom 1. Teil der Studie nur Phase 1 berücksichtigt.

Tabelle 4-88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt Patienten mit Hypokalzämie> 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
PA-CL-03A	niedrig	nein	ja	ja	ja/nein	niedrig/hoch
PA-CL-05A	niedrig	nein	ja	ja	ja/nein	niedrig/hoch
PA-CL-05A/05B	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch

PA-CL-03A: Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig bewertet. Für die Auswertung des Endpunkts Patienten mit Hypokalzämie liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Somit wurde für diesen objektiv erfassbaren Endpunkt (Beurteilung auf Basis von Laborwerten) trotz des offenen Designs der Studie das Verzerrungspotenzial als niedrig beurteilt. Für die Analyse auf Basis der PTs wird für die retrospektive Auswertung ein hohes Verzerrungspotential angenommen.

PA-CL-05A: Für die Auswertung des Endpunkts „Patienten mit Hypokalzämie“ liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die beiden Operationalisierungen sind jedoch unterschiedlich zu beurteilen. Die Verwendung von preferred terms bedingt ein hohes Verzerrungspotential, die alleinige Basierung auf Laborwerten wird jedoch trotz des offenen Designs der Studie mit einem niedrigen Verzerrungspotential bewertet.

PA-CL-05A/B: Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden.

Tabelle 4-89: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hypokalzämie> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Studien	**PA21**	**Vergleichstherapie**	**PA21 vs. Vergleichstherapie**		
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert**	**Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert**	**Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert**
Studie gegen Sevelamer HCl PA-CL-03A[a,b]					
Hypokalzämie[c]	0 / 76 (0,0 %)	0 / 26 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.
Hypokalzämie[d]	15 / 76 (19,7 %)	5 / 26 (19,2 %)	1,026 [0,414; 2,547] 0,955	1,033 [0,335; 3,188] 0,955	-0,506 [-20,099; 19,087] 0,960
Studie gegen Sevelamerkarbonat					
PA-CL-05A[a,e]					
Hypokalzämie[c, g]	25 / 707 (3,5 %)	17 / 348 (4,9 %)	0,724 [0,396; 1,322] 0,293	0,714 [0,380; 1,340] 0,294	1,349 [-1,355; 4,053] 0,328
Hypokalzämie[f]	124 / 707 (17,5 %)	70 / 348 (20,1 %)	0,872 [0,670; 1,135] 0,308	0,845 [0,610; 1,170] 0,310	2,576 [-3,057; 8,209] 0,370
PA-CL-05A/05B[a,e]					
Hypokalzämie[c, g]	34 / 707 (4,8 %)	23 / 348 (6,6 %)	0,728 [0,435; 1,216] 0,225	0,714 [0,414; 1,232] 0,226	1,800 [-1,348; 4,948] 0,262
Hypokalzämie[f]	150 / 707 (21,2 %)	85 / 348 (24,4 %)	0,869 [0,688; 1,097] 0,236	0,833 [0,615; 1,129] 0,239	3,209 [-2,995; 9,413] 0,311

a: Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

b: Auswertung des SAF N = 102

c: Hypokalzämie: Definition auf der Basis der „preferred terms" unter Verwendung von adaptierten SMQ Gruppen

d: Hypokalzämie basierend auf Laborkriterien während der Behandlungszeit.

e: Auswertung des SAF N = 1055

f: Hypokalzämie Basierend auf Laborkriterien zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen Studienbeginn und Studienende.

g: Die Angabe zur Anzahl Patienten mit Hypokalzämie (PT) unter Sevelamerkarbonat in Tabelle 75 des CSR (n=11) ist falsch.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
HCl = Hydrochlorid
In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.

In der Studie PA-CL-03A trat bei keinem Patienten eine Hypokalzämie (Auswertung nach PT) auf. Der Anteil der Patienten, die nach prädefinierten Laborkriterien während der Behandlungsphase unter einer Hypokalzämie litten, war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (19,7 % vs. 19,2 %). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (p = 0,955).

In der Studie PA-CL-05A/05B war der Anteil der Patienten mit einer Hypokalzämie (Auswertung nach PT) im PA21-Behandlungsarm niedriger als im Sevelamerkarbonat-Behandlungsarm (4,8 % vs. 6,6 %), der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant (p = 0,225). Eine Hypokalzämie, basierend auf Labormessungen zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen Studienbeginn und Studienende, kam im PA21-Behandlungsarm ebenfalls weniger häufig vor (21,2 %) als im Sevelamerkarbonat-Behandlungsarm (24,4 %), wobei auch hier der Unterschied statistisch nicht signifikant war (p = 0,236).

Die Ergebnisse des ersten Teils dieser Studie, PA-CL-05A, bestätigen die in der Gesamtstudie PA-CL-05A/05B beobachteten Ergebnisse: Mit 4,9 % und 20,1 % wurden mehr Sevelamer Patienten mit einer Hypokalzämie nach PT, bzw. nach Laborwerten ausgewertet diagnostiziert als PA21 Patienten (3,5 % und 17,5 %, respektive). Auch hier waren die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen jedoch nicht signifikant (p = 0,293 und 0,308, respektive).

4.3.1.3.1.4.9 <Endpunkt Patienten mit Hyperparathyreoidismus> – RCT

Tabelle 4-90: Operationalisierung von <Endpunkt Patienten mit Hyperparathyreoidismus>

Studie	Operationalisierung
PA-CL-03A	Der Hyperparathyreoidismus wurde anhand von zwei verschiedenen Operationalisierungen dargestellt. Die Auswertung auf Basis von PTs basiert auf folgenden MedDRA Begriffen: • Hyperparathyroidism • Hyperparathyroidism secondary • Blood parathyroid hormone increased Die Auswahl der PTs orientierte sich an der im Studienbericht von PA-CL-05A/05B berichteten Definition. Für die Auswertung anhand von Laborwerten wurden Patienten laut Studienprotokoll als an Hyperparathyreoidismus leidend klassifiziert, wenn der iPTH Spiegel während irgendeines Zeitpunkts von Beginn der Studie bis zum Studienende 600 ng / L überschritt.
PA-CL-05A	Der Hyperparathyreoidismus wurde ebenfalls anhand von zwei verschiedenen Operationalisierungen dargestellt. Die Auswertung auf Basis von PTs basiert auf folgenden im Studienbericht berichteten MedDRA Begriffen: • Hyperparathyroidism • Hyperparathyroidism secondary • Blood parathyroid hormone increased Für die Auswertung anhand von Laborwerten wurden Patienten laut Studienprotokoll als an Hyperparathyreoidismus leidend klassifiziert, wenn der iPTH Spiegel während irgendeines Zeitpunkts von Begin der Studie bis zum Studienende 600 ng / L (> 63,6 pmol / L) überschritt. Die im PA21-Behandlungsarm erfassten Ereignisse (auf Basis Laborwerte) schließen nicht die Ereignisse ein, die sich in der drei-wöchigen Phase 2 des ersten Teils der Studie (PA-CL-05A) ereigneten. Auswertungen von Ereignissen, die auf der Basis von PT operationalisiert wurden, berücksichtigen auch die Phase 2 des ersten Teils der Studie 05A.
PA-CL-05A/05B	Der Hyperparathyreoidismus wurde ebenfalls anhand von zwei verschiedenen Operationalisierungen dargestellt. Die Auswertung auf Basis von PTs basiert auf folgenden im Studienbericht berichteten MedDRA Begriffen: • Hyperparathyroidism • Hyperparathyroidism secondary • Blood parathyroid hormone increased Für die Auswertung anhand von Laborwerten wurden Patienten laut Studienprotokoll als an Hyperparathyreoidismus leidend klassifiziert, wenn der iPTH Spiegel während irgendeines Zeitpunkts von Begin der Studie bis zum Studienende 600 ng / L (> 63,6 pmol / L) überschritt. Die im PA21-Behandlungsarm erfassten Ereignisse (auf Basis Laborwerte) schließen nicht die Ereignisse ein, die sich in der drei-wöchigen Phase 2 des ersten Teils der Studie (PA-CL-05A) ereigneten. Auswertungen von Ereignissen, die auf der Basis von PT

operationalisiert wurden, berücksichtigen auch die Phase 2.

Tabelle 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt Patienten mit Hyperparathyreoidismus> 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
PA-CL-03A	niedrig	nein	ja	ja	ja/nein	niedrig/hoch
PA-CL-05A	niedrig	nein	ja	ja	ja/nein	niedrig/hoch
PA-CL-05A/05B	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch

PA-CL-03A: Auf Studienebene besteht ein niedriges Verzerrungspotenzial; für den Endpunkt Patienten mit Hyperparathyreoidismus liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die beiden Operationalisierungen sind jedoch unterschiedlich zu beurteilen. Die Verwendung von preferred terms bedingt ein hohes Verzerrungspotential, die alleinige Basierung auf Laborwerten wird jedoch trotz des offenen Designs der Studie mit einem niedrigen Verzerrungspotential bewertet.

PA-CL-05A: Für die Auswertung des Endpunkts „Patienten mit Hyperparathyreoidismus“ liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die beiden Operationalisierungen sind jedoch unterschiedlich zu beurteilen. Die Verwendung von preferred terms bedingt ein hohes Verzerrungspotential, die alleinige Basierung auf Laborwerten wird jedoch trotz des offenen Designs der Studie mit einem niedrigen Verzerrungspotential bewertet.

PA-CL-05A/B: Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden.

Tabelle 4-92: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hyperparathyreoidismus> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Studien	**PA21**	**Vergleichstherapie**	**PA21 vs. Vergleichstherapie**		
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert**	**Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert**	**Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert**
Studie gegen Sevelamer HCl PA-CL-03A[a,b]					
Hyperparathyreoidismus[c]	1 / 76 (1,3 %)	0 / 26 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.
Hyperparathyreoidismus[d]	3 / 76 (3,9 %)	1 / 26 (3,8 %)	1,026 [0,112; 9,440] 0,982	1,027 [0,102; 10,333] 0,982	-0,101 [-8,864; 8,661] 0,982
Studie gegen Sevelamerkarbonat					
PA-CL-05A[a,e]					
Hyperparathyreoidismus[c]	39 / 707 (5,5 %)	22 / 348 (6,3 %)	0,873 [0,526; 1,448] 0,598	0,865 [0,505; 1,483] 0,598	0,806 [-2,353; 3,964] 0,617
Hyperparathyreoidismus[d]	254 / 707 (35,9 %)	118 / 348 (33,9 %)	1,060 [0,888; 1,264] 0,521	1,093 [0,834; 1,432] 0,519	-2,018 [-9,565; 5,528] 0,600
PA-CL-05A/05B[a,e]					
Hyperparathyreoidismus[c]	61 / 707 (8,6 %)	49 / 348 (14,1 %)	0,613 [0,430; 0,873] 0,007	0,576 [0,386; 0,860] 0,007	5,452 [0,955; 9,950] 0,018
Hyperparathyreoidismus[d]	282 / 707 (39,9 %)	162 / 348 (46,6 %)	0,857 [0,742; 0,990] 0,036	0,762 [0,588; 0,987] 0,039	6,665 [-1,883; 15,212] 0,126

a: Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

b: Auswertung des SAF N = 102

c: Hyperparathyreoidismus: Definition auf der Basis der „preferred terms" unter Verwendung von adaptierten SMQ Gruppen.

d: Hyperparathyreoidismus basierend auf Laborkriterien während der Behandlungszeit.

e: Auswertung des SAF N = 1.055

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
HCl = Hydrochlorid
In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.

In der Studie PA-CL-03A kam bei einem PA21-Patienten ein Hyperparathyreoidismus (Auswertung nach PT) vor. In der mit der Vergleichstherapie behandelten Patientengruppe trat kein Fall von Hyperparathyreoidismus auf. Der Anteil der Patienten, die nach prädefinierten Laborkriterien während der Behandlungsphase unter einem Hyperparathyreoidismus litten, war mit 3,9 % in der PA21-Gruppe und mit 3,8 % in der Sevelamer HCl-Gruppe vergleichbar. Der Unterschied war auch statistisch nicht signifikant (p = 0,982).

In der Studie PA-CL-05A/05B war der Anteil der Patienten mit einem Hyperparathyreoidismus im PA21-Behandlungsarm niedriger als im Sevelamerkarbonat-Behandlungsarm (8,6 % vs. 14,1 %). Dieser Unterschied war statistisch signifikant (p = 0,007). Hyperparathyreoidismus, basierend auf Laborkriterien zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen Studienbeginn und Studienende, kam im PA21-Behandlungsarm ebenfalls weniger häufig vor (39,9 %) als im Sevelamerkarbonat-Behandlungsarm (46,6 %). Auch hier war der Unterschied statistisch signifikant (p = 0,036). Im PA21 Behandlungsarm wurde dabei die Mehrzahl der Patienten mit Hyperparathyreoidismus bereits im ersten Teil der Studie, PA-CL-05A, diagnostiziert: Im ersten Teil der Studie traten bei 5,5 % bzw. 35,9 % der PA21 Patienten ein nach PTs, bzw. nach Laborkriterien diagnostizierter Hyperparathyreoidismus aus. Bei den mit Sevelamer behandelten Patienten war dies gleichmäßiger über die beiden Teile der Studie verteilt: Im ersten Teil wurden 6,3 % bzw. 33,9 % der Patienten unter Sevelamer mit einem nach PTs, bzw. nach Laborkriterien diagnostizierten Hyperparathyreoidismus diagnostiziert. Wie auch in der Gesamtstunde PA-CL-05A/05B wurde ein höherer Anteil mit Sevelamer behandelter Patienten mit Hyperparathyreoidismus diagnostiziert. Dabei war der Unterschied zwischen den beiden Gruppen jedoch weder auf Basis der Auswertung nach PTs, noch auf Basis der Auswertung nach Laborkriterien signifikant (p = 0,598, bzw. 0,521).

4.3.1.3.1.4.10 <Endpunkt Patienten mit Diarrhö> – RCT

Tabelle 4-93: Operationalisierung von <Endpunkt Patienten mit Diarrhö>

Studie	Operationalisierung
PA-CL-03A	Dieser Endpunkt wurde auf Basis des PT „Diarrhoea“ ausgewertet. Die Diarrhö wurde in drei unterschiedliche Schweregrade unterteilt: mild, moderat und schwer: Die Intensität / der Schweregrad eines jeden UEs wurde gemäß der Bewertung des Prüfarztes im eCRF dokumentiert. Im Allgemeinen galt, dass die erfasste Intensität / der Schweregrad eines bestimmten UEs der schlimmsten Intensität / des höchsten Schweregrades entsprach, die der Patient im Verlauf des Ereignisses erlebte. Die medizinische Bewertung der Intensität des Schweregrads erfolgte anhand der folgenden Definitionen: • mild: Das UE beeinträchtigt gewohnte Tätigkeiten nicht, verursacht jedoch eventuell leichtes Unbehagen. • moderat: Das UE hat einen Einfluss auf die tägliche Tätigkeit und verursacht eventuell lästige Beschwerden („annoying discomfort“) • schwer: Das UE wirkt behindernd auf den Patienten und verursacht Schmerzen oder nicht zu tolerierende Beschwerden.
PA-CL-05A	Dieser Endpunkt wurde auf Basis des PT „Diarrhoea“ ausgewertet. Die Diarrhö wurde in drei unterschiedliche Schweregrade unterteilt: mild, moderat und schwer: Die Intensität / der Schweregrad eines jeden UEs wurde gemäß der Bewertung des Prüfarztes im eCRF dokumentiert. Im Allgemeinen galt, dass die erfasste Intensität / der Schweregrad eines bestimmten UEs der schlimmsten Intensität / des höchsten Schweregrades entsprach, die der Patient im Verlauf des Ereignisses erlebte. Die medizinische Bewertung der Intensität des Schweregrads erfolgte anhand der folgenden Definitionen: • mild: Das UE wird ohne weiteres toleriert und hat keinen Einfluss auf die gewohnte Tätigkeit. • moderat: Das UE hat Einfluss auf die tägliche Tätigkeit, aber der Patient ist immer noch in der Lage, dem Alltag nachzugehen. • schwer: Das UE wirkt behindernd auf den Patienten, und dieser ist arbeitsunfähig oder außer Stande, der gewohnten Tätigkeit nachzugehen. Die im PA21-Behandlungsarm erfassten Ereignisse schließen auch die Ereignisse ein, die sich in der drei-wöchigen Phase 2 des ersten Teils der Studie (PA-CL-05A) ereigneten, obwohl Phase 2 aufgrund des nicht mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie konformen Vergleichs der PA21 Erhaltungsdosis mit der PA21 Niedrigdosis für die Nutzenbewertung nicht relevant ist.
PA-CL-05A/05B	Dieser Endpunkt wurde auf Basis des PT „Diarrhoea“ ausgewertet. Die Diarrhö wurde in drei unterschiedliche Schweregrade unterteilt: mild, moderat und schwer: Die Intensität / der Schweregrad eines jeden UEs wurde gemäß der Bewertung des Prüfarztes im eCRF dokumentiert. Im Allgemeinen galt, dass die erfasste

Intensität / der Schweregrad eines bestimmten UEs der schlimmsten Intensität / des höchsten Schweregrades entsprach, die der Patient im Verlauf des Ereignisses erlebte. Die medizinische Bewertung der Intensität des Schweregrads erfolgte anhand der folgenden Definitionen:

- mild: Das UE wird ohne weiteres toleriert und hat keinen Einfluss auf die gewohnte Tätigkeit.
- moderat: Das UE hat Einfluss auf die tägliche Tätigkeit, aber der Patient ist immer noch in der Lage, dem Alltag nachzugehen.
- schwer: Das UE wirkt behindernd auf den Patienten, und dieser ist arbeitsunfähig oder außer Stande, der gewohnten Tätigkeit nachzugehen.

Die im PA21-Behandlungsarm erfassten Ereignisse schließen auch die Ereignisse ein, die sich in der drei-wöchigen Phase 2 des ersten Teils der Studie (PA-CL-05A) ereigneten, obwohl Phase 2 aufgrund des nicht mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie konformen Vergleichs der PA21 Erhaltungsdosis mit der PA21 Niedrigdosis für die Nutzenbewertung nicht relevant ist.

Tabelle 4-94: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt Patienten mit Diarrhö> 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
PA-CL-03A	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
PA-CL-05A	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
PA-CL-05A/05B	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch

PA-CL-03A: Auf Studienebene besteht ein niedriges Verzerrungspotenzial; für den Endpunkt Patienten mit Diarrhö liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Dennoch wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt aufgrund des offenen Designs der Studie sowie der Operationalisierung auf der Basis von PTs als hoch beurteilt.

PA-CL-05A: Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotential vor. Der Endpunkt „Patienten mit Diarrhö“ nach Schweregraden wurde retrospektiv auf der Basis von PTs ausgewertet und wird beim offenen Design der Studie als hoch verzerrt beurteilt.

PA-CL-05A/B: Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der

in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden.

Tabelle 4-95: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Diarrhö> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Studien	**PA21**	**Vergleichstherapie**	**PA21 vs. Vergleichstherapie**		
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert**	**Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert**	**Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert**
Studie gegen Sevelamer HCl PA-CL-03A[a,b]					
Milde Diarrhö	3 / 76 (3,9 %)	1 / 26 (3,8 %)	1,026 [0,112; 9,440] 0,982	1,027 [0,102; 10,333] 0,982	-0,101 [-8,864; 8,661] 0,982
Moderate Diarrhö	1 / 76 (1,3 %)	2 / 26 (7,7 %)	0,171 [0,016; 1,809] 0,142	0,160 [0,014; 1,843] 0,142	6,377 [-4,592; 17,345] 0,255
Schwere Diarrhö	0 / 76 (0,0 %)	0 / 26 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.
Studie gegen Sevelamerkarbonat					
PA-CL-05A[a,c]					
Milde Diarrhö	102 / 707 (14,4 %)	15 / 348 (4,3 %)	3,347 [1,977; 5,667] <0,001	3,743 [2,142; 6,541] <0,001	-10,117 [-13,666; -6,568] <0,001
Moderate Diarrhö	42 / 707 (5,9 %)	9 / 348 (2,6 %)	2,297 [1,131; 4,665] 0,021	2,379 [1,144; 4,945] 0,020	-3,354 [-5,821; -0,888] 0,008
Schwere Diarrhö	2 / 707 (0,3 %)	2 / 348 (0,6 %)	0,492 [0,070; 3,480] 0,477	0,491 [0,069; 3,499] 0,478	0,292 [-0,596; 1,180] 0,519
PA-CL-05A/05B[a,c]					
Milde Diarrhö	119 / 707 (16,8 %)	25 / 348 (7,2 %)	2,343 [1,552; 3,536] < 0,001	2,615 [1,664; 4,109] < 0,001	-9,648 [-13,780; -5,516] < 0,001
Moderate Diarrhö	46 / 707 (6,5 %)	12 / 348 (3,4 %)	1,887 [1,013; 3,515] 0,046	1,949 [1,019; 3,728] 0,044	-3,058 [-5,768; -0,349] 0,027
Schwere Diarrhö	2 / 707 (0,3 %)	3 / 348 (0,9 %)	0,328 [0,055; 1,955] 0,221	0,326 [0,054; 1,961] 0,221	0,579 [-0,472; 1,631] 0,280
a: Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]					

b: Auswertung des SAF N = 102
c: Auswertung des SAF N = 1055
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
Pro Patient wurde die Diarrhö mit dem höchsten Schweregrad gezählt. Der Schweregrad wurde durch den Prüfarzt evaluiert.
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
HCl = Hydrochlorid
In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.

In der Studie PA-CL-03A waren in beiden Behandlungsarmen ein vergleichbarer Anteil Patienten von einer milden Diarrhö betroffen (3,9 % vs. 3,8 %, p = 0,982). Bei der moderaten Diarrhö war der Anteil betroffener Patienten unter Sevelamer HCl höher als unter PA21 (7,7 % vs. 1,3 %, p = 0,142), wobei dieser Unterschied jedoch statistisch nicht signifikant war. Von einer schweren Diarrhö war im Rahmen dieser Studie kein Patient betroffen.

In der Studie PA-CL-05A/05B war der Anteil Patienten mit milder Diarrhö im PA21-Behandlungsarm höher als im Sevelamerkarbonat-Arm (16,8 %vs. 7,2 %). Dieser Unterschied war statistisch signifikant (p < 0,001). Auch traten im PA21-Behandlungsarm bei einem höheren Anteil Patienten Diarrhö mit moderatem Schweregrad auf (6,5 % vs. 3,4 %). Auch dieser Unterschied war statistisch signifikant (p = 0,046). Der Anteil Patienten mit schwerer Diarrhö war jedoch in beiden Armen der Studie PA-CL-05A/05B selten und unterschied sich nicht statistisch signifikant zwischen beiden Studienarmen (0,3 % bei PA21 vs. 0,9 % bei Sevelamerkarbonat; p = 0,221).

Betrachtet man die Ergebnisse des ersten Teils dieser Studie, PA-CL-05A, separat, so ergibt sich dasselbe Bild, wie für die Gesamtstudie: Ein höherer Anteil Patienten unter PA21 berichtete milde oder moderate Diarrhö (mild: 14,4 %; moderat: 5,9 %) als Patienten unter Sevelamer (mild: 4,3 %; moderat: 2,6 %), wobei die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen in beiden Fällen signifikant war (p < 0,001, bzw. p = 0,021). Ein höherer Anteil Sevelamer Patienten berichtete jedoch schwere Diarrhö (0,6 % vs. 0,3 %), wobei hier der Unterschied zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant war (p = 0,477).

Dabei ist anzumerken, dass Fälle von schwerwiegender Diarrhö, die zum Studienabbruch führten mit 0,0 % der PA21 Patienten und 0,3 % der Sevelamer Patienten in beiden Gruppen praktisch nicht auftraten (siehe Tabelle 4-96). [Vifor Pharma 2013]

Tabelle 4-96: Übersicht über schwerwiegende UEs, die zum Studienabbruch führten (SS = 1.055) [Vifor Pharma 2013]

	PA-CL-0 5 A/P A-CL-0 5B[(1)] (SS), zusammengefasst		PA-CL-05B (SS5B)	
Von MedDRA SOC bevorzugter Begriff	**PA21 (N=707) n (%) E**	**Sevelamer (N=348) n (%) E**	**PA21 (N=391) n (%) E**	**Sevelamer (N=267) n (%) E**
Jegliches schwerwiegendes therapiebedingtes, unerwünschtes Ereignis, das zum Ausscheiden führt	26 (3,7%) 34	16 (4,6%) 20	8 (2,0%) 9	4 (1,5%) 7
Herzprobleme	10 (1,4%) 10	2 (0,6%) 2	3 (0,8%) 3	0 (0,0%) 0
Akuter Myokardinfarkt	3 (0,4%) 3	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0
Herzstillstand	2 (0,3%) 2	1(0,3%) 1	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0
Kardiorespiratorisches Versagen	2 (0,3%) 2	1 (0,3%) 0	1 (0,3%) 1	0 (0,0%) 0
Angina pectoris	1 (0,1%) 1	0 (0,0%) 0	1 (0,3%) 1	0 (0,0%) 0
Kongestives Herzversagen	1 (0,1%) 1	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0
Myokardinfarkt	1 (0,1%) 1	0 (0,0%) 0	1 (0,3%) 1	0 (0,0%) 0
Magen-Darm-Störungen	5 (0,7%) 6	4 (1,1%) 4	1 (0,3%) 1	1 (0,4%) 1
Blutung eines Zwölffingerdarmgeschwürs	1 (0,1%) 1	1 (0,3%) 1	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0
Hämorrhagische Duodenitis	1 (0,1%) 1	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0
Magenstörung	1 (0,1%) 1	0 (0,0%) 0	1 (0,3%) 1	0 (0,0%) 0
Bauchfellentzündung	1 (0,1%) 1	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	0 (0 0%) 0
Nabelbruch	1 (0,1%) 1	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0
Blutung im oberen Magen-Darm-Bereich	1 (0,1%) 1	0 (0,0%) 0	1 (0,3%) 1	0 (0,0%) 0
Diarrhö	0 (0,0%) 0	1 (0,3%) 1	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0
Blutung im Magen-Darm-Bereich	0 (0,0%) 0	1 (0,3%) 1	0 (0,0%) 0	1 (0,4%) 1
Nekrose im Magen-Darm-Bereich	0 (0,0%) 0	1 (0,3%) 1	0 (0,0%) 0	0 (0 0%) 0

Die beobachteten Studienabbrüche aufgrund von Diarrhö fanden in der PA21 Gruppe mehrheitlich zu einem frühen Zeitpunkt innerhalb der Studie statt, während sie in der Sevelamer Gruppe gleichmäßiger über den gesamten Studienzeitraum verteilt stattfanden (Tabelle 4-97). [Vifor Pharma 2013]

Tabelle 4-97: Übersicht über den Zeitpunkt des Beginns von zum Studienabbruch führenden UEs bei ≥ 0,5 % der Studienteilnehmer (SAF = 1,055) [Vifor Pharma 2013]

	PA21 (N=707)					**Sevelamer (N=348)**				
Bevorzugter Begriff	**<4 Wochen**	**4 bis< 12 Wochen**	**12 bis< 24 Wochen**	**24 bis< 36 Wochen**	**≥ 36 Wochen**	**<4 Wochen**	**4 bis< 12 Wochen**	**12 bis< 24 Wochen**	**24 bis< 36 Wochen**	**≥ 36 Wochen**
	n (%) E	**n (%) E**	**n (%) E**	**n (%) E**	**n (%) E**	**n (%) E**	**n (%) E**	**n (%) E**	**n (%) E**	**n (%) E**
Jegliches therapiebedingtes, unerwünschtes Ereignis	45 (6,4%) 63	35 (5,3%) 47	25 (4,2%) 29	19 (3,7%) 19	12 (3,4%) 12	4 (1,1%) 9	8 (2,3%) 11	8 (2,5%) 9	3 (1,0%) 3	9 (3,6%) 10
Diarrhö	14(2,0%) 14	6 (0,9%) 6	3 (0,5%) 3	2 (0,4%) 2	0 (0 ,0%) 0	1 (0,3%) 1	1 (0,3%) 1	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0
Übelkeit	6 (0,8%) 6	4 (0,6%) 4	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	0 (0 ,0%) 0	2 (0,6%) 2	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0
Anormaler Geschmack des Produkts	6 (0,8%) 6	4 (0,6%) 4	1 (0,2%) 1	2 (0,4%) 2	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	1 (0,3%) 1	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0
Erbrechen	4 (0,6%) 4	1 (0,2%) 1	1 (0,2%) 1	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	2 (0,6%) 2	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	0 (0 0%) 0
Verstopfung	3 (0,4%) 3	4 (0,6%) 4	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	2 (0,6%) 2	2 (0,6%) 2	1 (0,3%) 1	0 (0,0%) 0	0 (0 0%) 0
Hyperphosphatämie	1 (0,1%) 1	4 (0,6%) 4	5 (0,8%) 5	8 (1,6%) 8	5 (1,4%) 5	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	1 (0,3%) 1	6 (2,4%) 6
Anstieg des Blutphosphorgehalts	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	3 (0,5%) 3	1 (0,2%) 1	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	1 (0,4%) 1
Blähungen	2 (0,3%) 2	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	2 (0,6%) 2	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0

Anmerkungen: E = Gesamtanzahl der unerwünschten Ereignisse: n = Anzahl der Testpersonen, wobei jede Testperson nur einmal für jedes unerwünschte Ereignis zählt: SS = Sicherheitssollwert: TEAE = Therapiebedingtes, unerwünschtes Ereignis (Treatment-emergent adverse event)

Quelle: Abschnitt 14.3. Tabelle 14.3.17.3.

Dasselbe Muster wurde auch für Patienten mit Diarrhö beobachtet, deren Diarrhö nicht zum Studienabbruch führte (Tabelle 4-98).

Tabelle 4-98: Übersicht über den Zeitpunkt des Beginns von gastrointestinalen UEs bei ≥ 2,0 % der Studienteilnehmer (SAF = 1,055) [Vifor Pharma 2013]

	PA21 (N=707)					**Sevelamer (N=348)**				
Bevorzugter Begriff	**<4 Wochen**	**4 bis< 12 Wochen**	**12 bis< 24 Wochen**	**24 bis< 36 Wochen**	**≥ 36 Wochen**	**<4 Wochen**	**4 bis< 12 Wochen**	**12 bis< 24 Wochen**	**24 bis< 36 Wochen**	**≥ 36 Wochen**
	n (%) E	**n (%) E**	**n (%) E**	**n (%) E**	**n (%) E**	**n (%) E**	**n (%) E**	**n (%) E**	**n (%) E**	**n (%) E**
Jegliches therapiebedingtes, unerwünschtes Ereignis im Magen-Darm-Bereich	200 (2S,3%) 299	130 (19,5%) 200	79 (13,3%) 120	63 (12,4%) 98	48 (13,5%) 71	55 (15,8%) 84	52 (15,2%) SO	34 (10,7%) 47	28 (9,7%) 52	28 (11,1%) 39
Stuhlgang verfärbt	102 (14,4%) 102	8 (1,2%) 9	1 (0,2%) 1	3 (0,6%) 3	1 (0,3%) 1	1 (0,3%) 1	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	1 (0,4%) 1
Diarrhö	81 (11,5%) 88	51 (7,7%) 55	34 (5,7%) 40	22 (4,3%) 27	15 (4,2%) 18	16 (4,6%) Id	6 (1,8%) 6	7 (2,2%) 8	9(3,1%) 11	5 (2,0%) 6
Übelkeit	21 (3,0%) 21	20 (3,0%) 20	10 (1,7%) 14	12 (2,4%) 14	12 (3,4%) 12	17 (4,9%) 18	17(5,0%) 18	4 (1,3%) 4	9 (1,3%) 9	3 (1,2%) 4
Verstopfung	12 (1,7%) 12	16 (2,4%) 16	4 (0,7%) 4	3 (0,6%) 3	8 (2,2%) S	7 (2,0%) 8	14 (4,1%) 14	3 (0,9%) 3	2 (0,7%) 2	3 (1,2%) 3
Erbrechen	12(1,7%) 13	14 (2,1%) 14	6(1,0%)d	9 (1,8%) 11	5 (1,4%) 6	9 (2,6%) 10	7 (2,1%) 8	4 (1,3%) 4	8 (2,8%) 8	6 (2,4%) 7

Anmerkungen: E = Gesamtanzahl der unerwünschten Ereignisse: GI = Magen-Darm-Bereich: n = Anzahl der Testpersonen, wobei jede Testperson nur einmal für jedes unerwünschte Ereignis zählt; PT = Bevorzugter Begriff: SS = Sicherheitssollwert,
TEAE = Therapiebedingtes, unerwünschtes Ereignis (treatment-emergent adverse event)
Quelle: Abschnitt 14.3. Tabelle 14.3.9.4.

In den meisten Fällen war die Diarrhö nur vorübergehender Natur ([Vifor Pharma 2013]

Tabelle 4-99; Tabelle 4-100). [Vifor Pharma 2013] Bei 25,7 % der insgesamt 167 mit PA21 behandelten Patienten, die während der gesamten Studienzeit von Diarrhö berichteten trat dies während der ersten sieben Tage nach Behandlungsbeginn auf. [Vifor Pharma 2013] Nur 7 (17,5 %) der 40 mit Sevelamer behandelten Patienten, die insgesamt von Diarrhö berichteten, berichteten dies innerhalb der ersten sieben Tage nach Behandlungsbeginn. [Vifor Pharma 2013] Patienten, bei denen Diarrhö frühzeitig nach Behandlungsbeginn auftrat

erholten sich während der Behandlung. 40 der insgesamt 43 PA21 Patienten (93,0 %), die während der ersten sieben Tage nach Behandlungsbeginn von Diarrhö berichteten erholten sich oder es trat eine Verbesserung der Diarrhö ein. Keiner der PA21 Patienten berichtete dabei von einer Verschlechterung der Diarrhö. Ein ähnliches Bild (dass die Mehrheit sich erholte oder eine Besserung eintrat) zeigte sich ebenfalls, wenn das erste UE „Diarrhö“ während der gesamten Studienzeit von PA-CL-05A/05B betrachtet wird.

In diesem Zusammenhang ist es wichtig, dass die Operationalisierung des Endpunkts „Diarrhö“ Ausdrücke wie „loser Stuhlgang“ und „weicherer Stuhl“ umfasste. Dabei wurde „wässrige Diarrhö“ nur überaus selten berichtet (1 Patient, 0,1 % der PA21 Gruppe). [Vifor Pharma 2013]

Tabelle 4-99: Übersicht über das Ergebnis des ersten UEs „Diarrhö“ für alle Patienten, die innerhalb der ersten 7 Tage nach Behandlungsbeginn „Diarrhö“ berichteten (N = 50) [Vifor Pharma 2013]

Ergebnis	**PA21 (N=43) n (%)**	**Sevelamer (N=7) n (%)**
Genesen	39 (90,7%)	7 (100,0%)
Genesen mit Folgekrankheit	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Verbesserter Zustand	1 (2,3%)	0 (0,0%)
Schlechterer Zustand	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Noch laufende Betreuung	3 (7,0%)	0 (0,0%)
Verstorben	0 (0,0%)	0 (0,0%)
TEAE = Treatment-emergent adverse event Quelle: Abschnitt 14.3. Tabelle 14.3.22.1		

Tabelle 4-100: Übersicht über das Ergebnis des ersten UEs „Diarrhö“ für alle Patienten, die zu irgendeinem Zeitpunkt während der Studie PA-CL-05A und PA-CL-05B „Diarrhö“ berichteten (N = 207) [Vifor Pharma 2013]

Ergebnis	**PA21 (N=167) n (%)**	**Sevelamer (N=40)[(1)] n (%)**
Genesen	137 (82,0%)	36 (90,0%)
Genesen mit Folgekrankheit	1 (0,6%)	0 (0,0%)
Verbesserter Zustand	15 (9,0%)	0 (0,0%)
Schlechterer Zustand	2 (1,2%)	0 (0,0%)
Noch laufende Betreuung	12 (7,2%)	2 (5,0%)
Verstorben	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Das Ergebnis für 1 Testperson ist nicht bekannt, diese Testperson wird nicht in die Ergebnisse aufgenommen, TEAE = Treatment-emergent adverse event Quelle: Abschnitt 14.3. Tabelle 14.3.22.2		

4.3.1.3.1.4.11 <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen> – RCT

Tabelle 4-101: Operationalisierung von <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen>

Studie	Operationalisierung
PA-CL-03A	Unter dem Endpunkt gastrointestinale Störungen werden die UE Übelkeit, Erbrechen, verringerter Appetit und Obstipation im nachfolgenden dargestellt. Diese wurden im CSR mittels der PTs Nausea, Vomiting, Decreased appetite und Constipation berichtet (entsprechend einer SOC). Zusätzlich wird dargestellt, wie viele dieser gastrointestinalen Störungen als schwerwiegendes UE eingestuft wurden. Diese Auswertung erfolgt sowohl insgesamt als gastrointestinale Störungen (SUE), analog der IQWiG Bewertung des Colestilan Dossiers [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013b], wie auch für Übelkeit, Erbrechen, verringerter Appetit und Obstipation separat.
PA-CL-05A	Unter dem Endpunkt gastrointestinale Störungen werden die UE Übelkeit, Erbrechen, verringerter Appetit und Obstipation im nachfolgenden dargestellt. Diese wurden im CSR mittels der PTs Nausea, Vomiting, Decreased appetite und Constipation berichtet (entsprechend einer SOC). Zusätzlich wird dargestellt, wie viele dieser gastrointestinalen Störungen als schwerwiegendes UE eingestuft wurden. Diese Auswertung erfolgt sowohl insgesamt als gastrointestinale Störungen (SUE), analog der IQWiG Bewertung des Colestilan Dossiers [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013b], wie auch für Übelkeit, Erbrechen, verringerter Appetit und Obstipation separat. Die im PA21-Behandlungsarm erfassten Ereignisse schließen auch die Ereignisse ein, die sich in der drei-wöchigen Phase 2 des ersten Teils der Studie (PA-CL-05A) ereigneten, obwohl Phase 2 aufgrund des nicht mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie konformen Vergleichs der PA21 Erhaltungsdosis mit der PA21 Niedrigdosis für die Nutzenbewertung nicht relevant ist.
PA-CL-05A/05B	Unter dem Endpunkt gastrointestinale Störungen werden die UE Übelkeit, Erbrechen, verringerter Appetit und Obstipation im nachfolgenden dargestellt. Diese wurden im CSR mittels der PTs Nausea, Vomiting, Decreased appetite und Constipation berichtet (entsprechend einer SOC). Zusätzlich wird dargestellt, wie viele dieser gastrointestinalen Störungen als schwerwiegendes UE eingestuft wurden. Diese Auswertung erfolgt sowohl insgesamt als gastrointestinale Störungen (SUE), analog der IQWiG Bewertung des Colestilan Dossiers [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013b], wie auch für Übelkeit, Erbrechen, verringerter Appetit und Obstipation separat. Die im PA21-Behandlungsarm erfassten Ereignisse schließen auch die Ereignisse ein, die sich in der drei-wöchigen Phase 2 des ersten Teils der Studie (PA-CL-05A) ereigneten, obwohl Phase 2 aufgrund des nicht mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie konformen Vergleichs der PA21 Erhaltungsdosis mit der PA21 Niedrigdosis für die Nutzenbewertung nicht relevant ist.

Tabelle 4-102: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen> 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
PA-CL-03A	niedrig	nein	ja	ja	ja/nein	niedrig/hoch
PA-CL-05A	niedrig	nein	ja	ja	ja/nein	niedrig/hoch
PA-CL-05A/05B	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch

PA-CL-03A: Auf Studienebene besteht ein niedriges Verzerrungspotenzial; für den Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Dennoch wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte aufgrund des offenen Designs der Studie sowie der Operationalisierung auf der Basis von PTs als hoch beurteilt. Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte mit Operationalisierung auf der Basis von PTs zusammen mit der Meldung als SUE wurde dagegen als niedrig verzerrt beurteilt.

PA-CL-05A: Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotential vor. Der Endpunkt „Patienten mit gastrointestinalen Störungen“ wurde retrospektiv auf der Basis von PTs ausgewertet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Dennoch wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte aufgrund des offenen Designs der Studie sowie der Operationalisierung auf der Basis von PTs als hoch beurteilt. Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte mit Operationalisierung auf der Basis von PTs zusammen mit der Meldung als SUE wurde dagegen als niedrig verzerrt beurteilt.

PA-CL-05A/B: Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden.

Tabelle 4-103: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Studien	**PA21**	**Vergleichstherapie**	**PA21 vs. Vergleichstherapie**		
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert**	**Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert**	**Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert**
Studie gegen Sevelamer HCl PA-CL-03A[a,b]					
Übelkeit	1 / 76 (1,3 %)	1 / 26 (3,8 %)	0,342 [0,022; 5,276] 0,442	0,333 [0,020; 5,528] 0,443	2,530 [-5,437; 10,498] 0,534
Übelkeit (SUE)	0 / 76 (0,0 %)	0 / 26 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.
Erbrechen	1 / 76 (1,3 %)	1 / 26 (3,8 %)	0,342 [0,022; 5,276] 0,442	0,333 [0,020; 5,528 0,443	2,530 [-5,437; 10,498] 0,534
Erbrechen (SUE)	0 / 76 (0,0 %)	0 / 26 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.
Verringerter Appetit	1 / 76 (1,3 %)	0 / 26 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.
Verringerter Appetit (SUE)	0 / 76 (0,0 %)	0 / 26 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.
Obstipation	3 / 76 (3,9 %)	0 / 26 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.
Obstipation (SUE)	0 / 76 (0,0 %)	0 / 26 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.
GI Störungen (SUE)	0 / 76 (0,0 %)	1 / 26 (3,8 %)	n.a.	n.a.	n.a.
Studie gegen Sevelamerkarbonat					
PA-CL-05A[a,c]					
Übelkeit	52 / 707 (7,4 %)	39 / 348 (11,2 %)	0,656 [0,442; 0,974] 0,037	0,629 [0,406; 0,973] 0,037	3,852 [-0,194; 7,898] 0,062
Übelkeit (SUE)	0 / 707 (0,0 %)	0 / 348 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.
Erbrechen	31 / 707 (4,4 %)	20 / 348 (5,7 %)	0,763 [0,441; 1,319] 0,333	0,752 [0,422; 1,340] 0,333	1,362 [-1,592; 4,316] 0,366

Studien	PA21	Vergleichstherapie	PA21 vs. Vergleichstherapie		
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Erbrechen (SUE)	1 / 707 (0,1 %)	1 / 348 (0,3 %)	0,492 [0,031; 7,846] 0,616	0,492 [0,031; 7,881] 0,616	0,146 [-0,482; 0,774] 0,649
Verringerter Appetit	11 / 707 (1,6 %)	11 / 348 (3,2 %)	0,492 [0,216; 1,124] 0,093	0,484 [0,208; 1,128] 0,093	1,605 [-0,477; 3,687] 0,131
Verringerter Appetit (SUE)	0 / 707 (0,0 %)	0 / 348 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.
Obstipation	27 / 707 (3,8 %)	25 / 348 (7,2 %)	0,532 [0,313; 0,902] 0,019	0,513 [0,293; 0,898] 0,019	3,365 [0,202; 6,528] 0,037
Obstipation (SUE)	0 / 707 (0,0 %)	0 / 348 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.
GI Störungen (SUE)	17 / 707 (2,4 %)	5 / 348 (1,4 %)	1,674 [0,623; 4,499] 0,307	1,690 [0,618; 4,620] 0,306	-0,968 [-2,668; 0,733] 0,265
PA-CL-05A/05B[a,c]					
Übelkeit	69 / 707 (9,8 %)	50 / 348 (14,4 %)	0,679 [0,483; 0,955] 0,026	0,645 [0,437; 0,951] 0,027	4,608 [0,008; 9,209] 0,050
Übelkeit (SUE)	0 / 707 (0,0 %)	0 / 348 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.
Erbrechen	42 / 707 (5,9 %)	32 / 348 (9,2 %)	0,646 [0,415; 1,005] 0,053	0,624 [0,386; 1,007] 0,053	3,255 [-0,403; 6,912] 0,081
Erbrechen (SUE)	1 / 707 (0,1 %)	2 / 348 (0,6 %)	0,246 [0,022; 2,705] 0,252	0,245 [0,022; 2,712] 0,252	0,433 [-0,410; 1,277] 0,314
Verringerter Appetit	15 / 707 (2,1 %)	16 / 348 (4,6 %)	0,461 [0,231; 0,922] 0,029	0,450 [0,220; 0,921] 0,029	2,476 [-0,020; 4,972] 0,052
Verringerter Appetit (SUE)	0 / 707 (0,0 %)	0 / 348 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.
Obstipation	36 / 707 (5,1 %)	29 / 348 (8,3 %)	0,611 [0,381; 0,980] 0,041	0,590 [0,355; 0,980] 0,041	3,241 [-0,218; 6,701] 0,066

Studien	PA21	Vergleichstherapie	PA21 vs. Vergleichstherapie		
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Obstipation (SUE)	0 / 707 (0,0 %)	0 / 348 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.
GI Störungen (SUE)	26 / 707 (3,7 %)	13 / 348 (3,7%)	0,984 [0,512; 1,892] 0,962	0,984 [0,499; 1,939] 0,962	0,058 [-2,416; 2,532] 0,963

a: Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]
b: Auswertung des SAF N = 102
c: Auswertung des SAF N = 1.055
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.
Jeder Patient wurde nur einmal pro UE gezählt.
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE = unerwünschtes Ereignis
GI = Gastrointestinal
KI = Konfidenzintervall
HCl = Hydrochlorid

Prozentual gesehen traten Übelkeit und Erbrechen unter Sevelamer HCl (Übelkeit: 3,8 %, Erbrechen: 3,8 %) in der Studie PA-CL-03A häufiger als unter PA21 auf. Verringerter Appetit und Obstipation dagegen traten unter PA21 häufiger auf (Verringerter Appetit: 1,3 %, Obstipation: 3,9 %). Alle vier Nebenwirkungen traten jedoch in beiden Behandlungsarmen selten auf. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen war in Bezug auf Übelkeit und Erbrechen statistisch nicht signifikant (p = 0,442 und p = 0,442, respektive).

Aufgrund der geringen Ereigniszahlen wurden die Unterschiede in den Ereignisraten in Bezug auf „Verringerter Appetit“ und „Obstipation“ nicht statistisch ausgewertet. Weder bei den mit PA21 behandelten, noch bei den mit Sevelamer behandelten Patienten traten Übelkeit, Erbrechen, Verringerter Appetit oder Obstipation als SUE auf. Insgesamt trat bei einem Patienten der Sevelamer Gruppe eine als SUE klassifizierte gastrointestinale Störung insgesamt auf und bei keinem mit PA21 behandelten Patienten.

In der Studie PA-CL-05A/05B traten prozentual gesehen alle vier der hier berichteten gastrointestinalen Störungen (Übelkeit, Erbrechen, Verringerter Appetit und Obstipation) im Sevelamer-Behandlungsarm häufiger als im PA21 Behandlungsarm auf. Der Anteil Patienten mit Übelkeit betrug im Sevelamer-Arm 14,4 % vs. 9,8 % im PA21-Arm. Der Anteil Patienten mit Erbrechen war mit 9,2 % der Sevelamer-Patienten grösser als der der PA21 Patienten (5,9 %). 4,6 % der Sevelamer-Patienten litten an verringertem Appetit, während dies nur bei 2,1 % der PA21 Patienten der Fall war. Auch der Anteil Patienten mit Obstipation war mit 8,3 % im Sevelamer-Arm grösser als im PA21 Arm mit 5,1 %. Diese Unterschiede waren alle statistisch signifikant (Übelkeit: $p = 0,026$; Verringerter Appetit: $p = 0,029$ und Obstipation: $p = 0,041$). Weder bei Patienten der PA21 Gruppe, noch bei Sevelamer Patienten trat Übelkeit, Verringerter Appetit oder Obstipation als SUE klassifiziert auf. Ein mit PA21 behandelter (0,1 %) und zwei mit Sevelamer behandelte Patienten (0,2 %) erlitten während der Studie PA-CL-05A/05B Erbrechen, das als SUE klassifiziert wurde, der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war statistisch nicht signifikant ($p = 0,252$). Insgesamt traten als SUE klassifizierte gastrointestinale Störungen bei gleich vielen PA21 Patienten, wie bei Sevelamer Patienten auf (3,7 % für beide) ($p = 0,962$).

Auch im ersten Teil dieser Studie, PA-CL-05A, traten weder bei einem mit PA21, noch bei einem mit Sevelamer behandelten Patienten als SUE klassifizierte Übelkeit, Verringerter Appetit oder Obstipation auf. Bei je einem PA21 und Sevelamer Patienten trat in PA-CL-05A ein als SUE klassifiziertes Erbrechen auf, wobei dies einen höheren Anteil (0,3 %) Sevelamer Patienten betrifft, als PA21 Patienten (0,1 %) ($p = 0,616$). Übelkeit (11,2 % vs. 7,4 %), Erbrechen (5,7 % vs. 4,4 %), Verringerter Appetit (3,2 % vs. 1,6 %) und Obstipation (7,2 % vs. 3,8 %) traten jeweils häufiger bei den Sevelamer Patienten auf, als bei den PA21 Patienten, wobei nur der Unterschied bei der Übelkeit statistisch signifikant war ($p = 0,037$). Insgesamt gesehen traten bei einen höheren Anteil mit PA21 behandelter Patienten als SUE klassifizierte gastrointestinale Störungen auf, als bei mit Sevelamer behandelten Patienten (2,4 % vs. 1,4 %), wobei der Unterschied zwischen den Gruppen nicht signifikant war ($p = 0,307$).

4.3.1.3.1.4.12 <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Blutungen> – RCT

Tabelle 4-104: Operationalisierung von <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Blutungen>

Studie	Operationalisierung
PA-CL-03A	Die Patienten mit (SMQ-Gruppierung) gastrointestinalen Blutungen wurden mittels folgender *Preferred Terms* (MeDRA) identifiziert: • duodenal ulcer haemorrhage (Blutung eines Magengeschwürs) • duodenitis haemorrhagic (Hämorrhagische Duodenitis) • gastrointestinal haemorrhage (Gastrointestinale Blutung) • haematemesis (Hämatemesis) • haematochezia (Hämatochezie) • haemorrhoidal haemorrhage (Hämorrhoidale Blutung) • intestinal haemorrhage (Intestinale Blutung) • melaena (Meläna) • rectal haemorrhage (Rektale Blutung) • upper gastrointestinal haemorrhage (obere gastrointestinale Blutung) Die Auswahl dieser PT orientiert sich an den PT, wie sie im Studienbericht der Studie PA-CL-05A/05B berichtet waren.
PA-CL-05A	Die Patienten mit (SMQ-Gruppierung) gastrointestinalen Blutungen wurden mittels folgender im Studienbericht präspezifizierter *Preferred Terms* (MeDRA) identifiziert: • duodenal ulcer haemorrhage (Blutung eines Magengeschwürs) • duodenitis haemorrhagic (Hämorrhagische Duodenitis) • gastrointestinal haemorrhage (Gastrointestinale Blutung) • haematemesis (Hämatemesis) • haematochezia (Hämatochezie) • haemorrhoidal haemorrhage (Hämorrhoidale Blutung) • intestinal haemorrhage (Intestinale Blutung) • melaena (Meläna) • rectal haemorrhage (Rektale Blutung) • upper gastrointestinal haemorrhage (obere gastrointestinale Blutung) Die im PA21-Behandlungsarm erfassten Ereignisse schließen auch die Ereignisse ein, die sich in der drei-wöchigen Phase 2 des ersten Teils der Studie (PA-CL-05A) ereigneten, obwohl Phase 2 aufgrund des nicht mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie konformen Vergleichs der PA21 Erhaltungsdosis mit der PA21 Niedrigdosis für die Nutzenbewertung nicht relevant ist.
PA-CL-05A/05B	Die Patienten mit (SMQ-Gruppierung) gastrointestinalen Blutungen wurden mittels folgender im Studienbericht präspezifizierter *Preferred Terms* (MeDRA) identifiziert: • duodenal ulcer haemorrhage (Blutung eines Magengeschwürs) • duodenitis haemorrhagic (Hämorrhagische Duodenitis) • gastrointestinal haemorrhage (Gastrointestinale Blutung) • haematemesis (Hämatemesis) • haematochezia (Hämatochezie) • haemorrhoidal haemorrhage (Hämorrhoidale Blutung) • intestinal haemorrhage (Intestinale Blutung)

	• melaena (Meläna) • rectal haemorrhage (Rektale Blutung) • upper gastrointestinal haemorrhage (obere gastrointestinale Blutung) Die im PA21-Behandlungsarm erfassten Ereignisse schließen auch die Ereignisse ein, die sich in der drei-wöchigen Phase 2 des ersten Teils der Studie (PA-CL-05A) ereigneten, obwohl Phase 2 aufgrund des nicht mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie konformen Vergleichs der PA21 Erhaltungsdosis mit der PA21 Niedrigdosis für die Nutzenbewertung nicht relevant ist.

Tabelle 4-105: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Blutungen> 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
PA-CL-03A	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
PA-CL-05A	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
PA-CL-05A/05B	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch

PA-CL-03A: Auf Studienebene besteht ein niedriges Verzerrungspotenzial; für den Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Blutungen liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Dennoch wird das Verzerrungspotential aufgrund des offenen Designs der Studie sowie der Operationalisierung auf der Basis von PT als hoch beurteilt.

PA-CL-05A: Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotential vor. Der Endpunkt „Patienten mit gastrointestinalen Blutungen“ wurde auf der Basis von PTs ausgewertet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, weitere verzerrende Aspekte wurden nicht identifiziert. Dennoch wird aufgrund des offenen Designs der Studie und der Verwendung von PTs das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als hoch verzerrt beurteilt.

PA-CL-05A/B: Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden.

Tabelle 4-106: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Blutungen> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Studien	**PA21**	**Vergleichstherapie**	**PA21 vs. Vergleichstherapie**		
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert**	**Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert**	**Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert**
Studie gegen Sevelamer HCl					
PA-CL-03A[a,b]	0 / 76 (0,0 %)	0 / 26 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.
Studie gegen Sevelamerkarbonat					
PA-CL-05A[a,c]	8 / 707 (1,1 %)	5 / 348 (1,4 %)	0,788 [0,260; 2,390] 0,673	0,785 [0,255; 2,418] 0,673	0,305 [-1,178; 1,789] 0,687
PA-CL-05A/05B[a,c]	12 / 707 (1,7 %)	11 / 348 (3,2 %)	0,537 [0,239; 1,205] 0,131	0,529 [0,231; 1,211] 0,132	1,464 [-0,637; 3,564] 0,172

a: Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]
b: Auswertung des SAF N = 102
c: Auswertung des SAF N = 1.055
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
HCl = Hydrochlorid
In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.

In der Studie PA-CL-03A traten keine gastrointestinalen Blutungen auf. Auch in der Studie PA-CL-05A/05B traten gastrointestinale Blutungen nur selten auf. Jedoch war der Anteil Patienten mit gastrointestinalen Blutungen im Sevelamer-Arm mit 3,2 % grösser als im PA21 Behandlungsarm mit 1,7 %. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war jedoch statistisch nicht signifikant (p = 0,131). Bei Betrachtung nur des ersten Teils dieser Studie, PA-CL-05A, zeigt sich, dass die Mehrheit der PA21 Patienten mit gastrointestinalen Blutungen bereits im ersten Teil der Studie diagnostiziert wurden, während die Diagnose der mit Sevelamer behandelten Patienten mit gastrointestinalen Blutungen gleichmäßiger über den gesamten Studienverlauf der Studie PA-CL-05A/05B hinzog. Mit 1,1 % und 1,4 %, respektive, war der Anteil Patienten mit gastrointestinaler Blutung im ersten Teil der Studie etwas grösser unter den Sevelamer Patienten. Der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant (p = 0,673).

4.3.1.3.1.4.13 <Endpunkt Patienten mit Hyperkaliämie> – RCT

Tabelle 4-107:Operationalisierung von <Endpunkt Patienten mit Hyperkaliämie>

Studie	Operationalisierung
PA-CL-03A	Die Patienten mit Hyperkaliämie wurden mittels folgender Preferred Terms (MeDRA) identifiziert: • Hyperkalaemia (Hyperkaliämie) • Blood potassium increased (Erhöhter Serumkaliumspiegel) Die Auswahl der PT orientierte sich an den Angaben im Studienbericht der Studie PA-CL-05A/05B.
PA-CL-05A	Die Patienten mit Hyperkaliämie wurden mittels folgender im Studienbericht präspezifizierter Preferred Terms (MeDRA) identifiziert: • Hyperkalaemia (Hyperkaliämie) • Blood potassium increased (Erhöhter Serumkaliumspiegel) Die im PA21-Behandlungsarm erfassten Ereignisse schließen auch die Ereignisse ein, die sich in der drei-wöchigen Phase 2 des ersten Teils der Studie (PA-CL-05A) ereigneten, obwohl Phase 2 aufgrund des nicht mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie konformen Vergleichs der PA21 Erhaltungsdosis mit der PA21 Niedrigdosis für die Nutzenbewertung nicht relevant ist.
PA-CL-05A/05B	Die Patienten mit Hyperkaliämie wurden mittels folgender im Studienbericht präspezifizierter Preferred Terms (MeDRA) identifiziert: • Hyperkalaemia (Hyperkaliämie) • Blood potassium increased (Erhöhter Serumkaliumspiegel) Die im PA21-Behandlungsarm erfassten Ereignisse schließen auch die Ereignisse ein, die sich in der drei-wöchigen Phase 2 des ersten Teils der Studie (PA-CL-05A) ereigneten, obwohl Phase 2 aufgrund des nicht mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie konformen Vergleichs der PA21 Erhaltungsdosis mit der PA21 Niedrigdosis für die Nutzenbewertung nicht relevant ist.

Tabelle 4-108: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt Patienten mit Hyperkaliämie> 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
PA-CL-03A	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
PA-CL-05A	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
PA-CL-05A/05B	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch

PA-CL-03A: Auf Studienebene besteht ein niedriges Verzerrungspotenzial; für den Endpunkt Patienten mit Hyperkaliämie liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Dennoch wird das Verzerrungspotenzial für

diesen Endpunkt aufgrund des offenen Designs der Studie sowie der Operationalisierung auf der Basis von PT als hoch beurteilt.

PA-CL-05A: Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotential vor. Der Endpunkt „Patienten mit Hyperkaliämie“ wurde auf der Basis von PTs ausgewertet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, weitere verzerrende Aspekte wurden nicht identifiziert. Dennoch wird aufgrund des offenen Designs der Studie und der Verwendung von PTs das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als hoch verzerrt beurteilt.

PA-CL-05A/B: Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden.

Tabelle 4-109: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hyperkaliämie> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Studien	**PA21**	**Vergleichstherapie**	**PA21 vs. Vergleichstherapie**		
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert**	**Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert**	**Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert**
Studie gegen Sevelamer HCl					
PA-CL-03A[a,b]	0 / 76 (0,0 %)	0 / 26 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.
Studie gegen Sevelamerkarbonat					
PA-CL-05A	28 / 707 (4,0 %)	14 / 348 (4,0 %)	0,984 [0,525; 1,846] 0,961	0,984 [0,511; 1,894] 0,961	0,063 [-2,505; 2,630] 0,962
PA-CL-05A/05B[c,d]	41 / 707 (5,8 %)	28 / 348 (8,0 %)	0,721 [0,454; 1,145] 0,166	0,704 [0,427; 1,158] 0,167	2,247 [-1,222; 5,716] 0,204

a: Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]
b: Auswertung des SAF N =102
c: Auswertung des SAF N = 1.055
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
HCl = Hydrochlorid
In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.

In der Studie PA-CL-03A trat bei keinem Patienten eine Hyperkaliämie auf. Patienten mit Hyperkaliämie waren im Sevelamer-Arm der Studie PA-CL-05A/05B häufiger als im PA21-Arm (8,0 % vs. 5,8 %), wobei der Unterschied nicht statisch signifikant war (p = 0,166). Im ersten Teil dieser Studie, PA-CL-05A, war der Anteil Patienten mit Hyperkaliämie mit je 4,0 % gleich häufig unter PA21 und unter Sevelamer (p = 0,961).

4.3.1.3.1.4.14 <Endpunkt Patienten mit Anämie> – RCT

Tabelle 4-110: Operationalisierung von <Endpunkt Patienten mit Anämie>

Studie	Operationalisierung
PA-CL-03A	Für die Anämie wurden zwei Operationalisierungen ausgewertet: 1. Die Patienten mit (SMQ-Gruppierung) Anämie wurden mittels folgender *Preferred Terms* (MedDRA) im CSR identifiziert: • Haemoglobin decreased (Hämoglobin vermindert) • Red blood cell decreased (verminderte rote Blutkörper) • Anaemia (Anämie) • Haemorrhagic anaemia (Hämorrhagische Anämie) • Iron deficiency anaemia (Eisen-Mangel Anämie) • Nephrogenic anaemia (Nephrogene Anämie) • Pancytopenia (Panzytopenie) Die Auswahl der PT orientierte sich an den Angaben im Studienbericht der Studie PA-CL-05A/05B. 2. Anämien, die auf der Basis von PTs definiert waren und als SUE gemeldet wurden.
PA-CL-05A	Die Patienten mit (SMQ-Gruppierung) Anämie wurden mittels folgender *Preferred Terms* (MedDRA) im CSR identifiziert: • Haemoglobin decreased (Hämoglobin vermindert) • Red blood cell decreased (verminderte rote Blutkörper) • Anaemia (Anämie) • Haemorrhagic anaemia (Hämorrhagische Anämie) • Iron deficiency anaemia (Eisen-Mangel Anämie) • Nephrogenic anaemia (Nephrogene Anämie) • Pancytopenia (Panzytopenie) Die im PA21-Behandlungsarm erfassten Ereignisse schließen auch die Ereignisse ein, die sich in der drei-wöchigen Phase 2 des ersten Teils der Studie (PA-CL-05A) ereigneten, obwohl Phase 2 aufgrund des nicht mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie konformen Vergleichs der PA21 Erhaltungsdosis mit der PA21 Niedrigdosis für die Nutzenbewertung nicht relevant ist. 2. Anämien, die auf der Basis von PTs definiert waren und als SUE gemeldet wurden.
PA-CL-05A/05B	Die Patienten mit (SMQ-Gruppierung) Anämie wurden mittels folgender *Preferred Terms* (MedDRA) im CSR identifiziert: • Haemoglobin decreased (Hämoglobin vermindert) • Red blood cell decreased (verminderte rote Blutkörper) • Anaemia (Anämie) • Haemorrhagic anaemia (Hämorrhagische Anämie) • Iron deficiency anaemia (Eisen-Mangel Anämie) • Nephrogenic anaemia (Nephrogene Anämie) • Pancytopenia (Panzytopenie) Die im PA21-Behandlungsarm erfassten Ereignisse schließen auch die Ereignisse ein, die sich in der drei-wöchigen Phase 2 des ersten Teils der Studie (PA-CL-05A) ereigneten, obwohl Phase 2 aufgrund des nicht mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie konformen Vergleichs der PA21 Erhaltungsdosis mit der PA21 Niedrigdosis für die Nutzenbewertung nicht relevant ist. 2. Anämien, die auf der Basis von PTs definiert waren und als SUE gemeldet wurden.

Tabelle 4-111: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt Patienten mit Anämie> 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
PA-CL-03A	niedrig	nein	ja	ja	nein/ja	hoch/niedrig
PA-CL-05A	niedrig	nein	ja	ja	nein/ja	hoch/niedrig
PA-CL-05A/05B	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch

PA-CL-03A: Auf Studienebene besteht ein niedriges Verzerrungspotenzial; für den Endpunkt Patienten mit Anämie liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung in der offenen Studie vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt mit Operationalisierung auf der Basis von PTs wurde als hoch beurteilt, während die Operationalisierung auf Basis von PTs und die Meldung als SUE als niedrig verzerrt beurteilt wurde.

PA-CL-05A: Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotential vor. Der Endpunkt „Patienten mit Anämie“ wurde auf der Basis von PTs ausgewertet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, weitere verzerrende Aspekte wurden nicht identifiziert. Die Verwendung von PTs führt zu der Beurteilung des Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als hoch, während die Operationalisierung auf Basis von PTs und die Meldung als SUE als niedrig verzerrt beurteilt wurde.

PA-CL-05A/B: Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden.

Tabelle 4-112: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Anämie> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Studien	**PA21**	**Vergleichstherapie**	**PA21 vs. Vergleichstherapie**		
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert**	**Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert**	**Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert**
Studie gegen Sevelamer HCl PA-CL-03A[a,b]					
Anämie	3 / 76 (3,9 %)	0 / 26 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.
Anämie (SUE)	0 / 76 (0,0 %)	0 / 26 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.
Studie gegen Sevelamerkarbonat					
PA-CL-05A[a,c]					
Anämie	20 / 707 (2,8 %)	18 / 348 (5,2 %)	0,547 [0,293; 1,020] 0,058	0,534 [0,279; 1,023] 0,058	2,344 [-0,348; 5,036] 0,088
Anämie (SUE)	2 / 707 (0,3 %)	3 / 348 (0,9 %)	0,328 [0,055; 1,955] 0,221	0,326 [0,054; 1,961] 0,221	0,579 [-0,472; 1,631] 0,280
PA-CL-05A/05B[a,c]					
Anämie	37 / 707 (5,2 %)	35 / 348 (10,1 %)	0,520 [0,334; 0,811] 0,004	0,494 [0,305; 0,799] 0,004	4,824 [1,090; 8,558] 0,011
Anämie (SUE)	3 / 707 (0,4 %)	6 / 348 (1,7 %)	0,246 [0,062; 0,978] 0,046	0,243 [0,060; 0,977] 0,046	1,300 [-0,161; 2,761] 0,081

a: Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]
b: Auswertung des SAF N =102
c: Auswertung des SAF N = 1.055
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio

ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
KI = Konfidenzintervall
HCl = Hydrochlorid
In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.

In der Studie PA-CL-03A trat bei drei Patienten unter PA21 und bei keinem Patienten unter Sevelamer HCl eine Anämie auf. Es wurde weder bei den mit PA21, noch bei den mit Sevelamer behandelten Patienten eine als SUE klassifizierte Anämie diagnostiziert. Aufgrund der geringen Ereigniszahlen wurde keine statistische Analyse der Gruppenunterschiede durchgeführt.

In der Studie PA-CL-05A/05B war der Anteil an Patienten mit einer Anämie im PA21-Behandlungsarm niedriger als unter Sevelamer-karbonat (5,2 % vs. 10,1 %). Mit einem p-Wert von 0,004 war dieser Unterschied statistisch signifikant. Eine als SUE diagnostizierte Anämie trat insgesamt nur selten auf. Mit 0,4 % war der Anteil Patienten mit als SUE diagnostizierter Anämie im PA21 Behandlungsarm geringer als im Sevelamer Behandlungsarm (1,7 %). Der Unterschied war statistisch signifikant (p = 0,046).

Im ersten Teil dieser Studie, PA-CL-05A war der Anteil mit Anämie und mit als SUE diagnostizierter Anämie ebenfalls geringer im PA21 Behandlungsarm (2,8 % und 0,3 %, respektive), als im Sevelamer Behandlungsarm (5,2 % und 0,9 %, respektive). Dabei war der Unterschied zwischen den beiden Gruppen im Bezug auf die Anämie auch signifikant (p = 0,058), nicht jedoch im Bezug auf die als SUE klassifizierte Anämie (p = 0,221).

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – Gesamtpopulation RCT

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

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

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.

Subgruppenanalysen, die im vorliegenden Dossier durchgeführt wurden, werden im Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben.

Eine potentielle Beeinflussung der Wirkung von Sucroferric Oxyhydroxide im Vergleich zu Sevelamer in der Gesamtpopulation wurde anhand mehrerer möglicher Effektmodifikatoren, einschließlich Alter, Geschlecht, Krankheitsstadium und Krankheitsschwere und Ländereffekte untersucht (Tabelle 4-113). Detaillierte Ergebnisse zu sämtlichen Interaktionstermen für sämtliche Populationen, Subgruppen und Endpunkte befinden sich in Tabelle 4-114, Tabelle 4-115 und Tabelle 4-116 am Ende dieses Abschnitts.

Tabelle 4-113: Übersicht über Planung und Durchführung von Subgruppenanalysen in Studie PA-CL-03A, PA-CL-05A und PA-CL-05A/05B (Gesamtpopulation und Teilpopulation A2)

Subgruppen	Studie PA-CL-03A	Studie PA-CL-05A	Studie PA-CL-05A/05B
Alter (< 65 Jahre; ≥ 65 Jahre)	Post-hoc	A priori	A priori
Geschlecht (männlich / weiblich)	Post-hoc	A priori	A priori
Dialysetyp (HD / PD)	-	A priori	A priori
Region (USA, EU, Rest der Welt)	Post-hoc	A priori	A priori
Rasse (PA-CL-03A: Weiß, / Schwarz / Asiatisch / Andere; PA-CL-05A & 05A/05B: Schwarz / Weiß / Andere)	Post-hoc	A priori	A priori
Ethnizität (Hispanisch / Nicht-hispanisch)	-	A priori	-
Vorherige Behandlung mit Sevelamer (Ja / Nein innerhalb 12 Monate vor Studie)	-	A priori	Post-hoc
Begleitmedikation (Kalzium, Vitamin D3 Analoga, Kalzimimetika; ja / nein)	Post-hoc	Post-hoc	Post-hoc

Alle zur Bildung bzw. Abgrenzung dieser Subgruppen verwendeten Schwellenwerte waren für die Studie PA-CL-05A a priori festgelegt worden und entsprechen akzeptierten Operationalisierungen für Subgruppen in dieser Indikation. [Vifor Pharma 2013] Die einzige Ausnahme bildet die vom G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs geforderte Subgruppe mit und ohne Begleitmedikation. Die dabei einzuschließenden Medikamentenklassen wurden dabei vom G-BA vorgegeben. [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014]

Als Schwellenwert für einen Beleg für eine Effektmodifikation wurde, entsprechend den „Allgemeinen Methoden“ des IQWiG, ein p-Wert für den Interaktionstest von $p \leq 0,05$ verwendet, ein p-Wert von $p > 0,05$ aber $\leq 0,2$ wurde als Hinweis für eine Effektmodifikation gesehen. [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWIG) 2013]

Es wurden weder für die Gesamtpopulation noch für die Teilpopulation A2 oder für Subgruppen Meta-Analysen durchgeführt. Wesentlicher Grund hierfür sind die Unterschiede in der Behandlung der Patienten in den randomisierten kontrollierten Studien PA-CL-03A und PA-CL-05A/05B: Während Patienten in der Phase-II Studie PA-CL-03A eine fixe Dosis verabreicht bekamen, wurden Patienten in der Phase III Studie PA-CL-05A/05B mit einer individuell titrierten Dosis behandelt.

Studie PA-CL-03A

Für die Gesamtpopulation der Studie PA-CL-03A lagen drei Hinweise, aber keine Belege für eine Interaktion vor.

Studie PA-CL-05A

Für die Gesamtpopulation des ersten Teils der Studie PA-CL-05A/05B, PA-CL-05A, lagen 52 Hinweise auf Effektmodifikation und 10 Belege vor (Tabelle 4-115).

Studie PA-CL-05A/05B

Die Auswertung der Studie PA-CL-05A/05B über die gesamte Laufzeit der Studie ergab insgesamt 11 Belege und 42 Hinweise für eine Interaktion bei der Gesamtpopulation (Tabelle 4-116).

Nachfolgend werden für PA-CL05A und PA-CL-05A/05B endpunktspezifisch jeweils die Ergebnisse derjenigen Subgruppen dargestellt,

- für deren Merkmal sich bei einem Endpunkt ein Beleg für eine Interaktion in der Gesamtpopulation zeigte und bei denen sich
- eine endpunktspezifische Abweichung zu den Resultaten der Gesamtpopulation zeigt.

PA-CL-05A

Endpunkt „Patienten mit vaskulären Störungen“

Bei diesem Endpunkt mit niedrigem Verzerrungspotential bestand bei der Gesamtpopulation kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Sowohl bei den männlichen, wie auch bei den weiblichen Studienteilnehmern bestand jedoch ein signifikanter Unterschied: Bei den männlichen Studienteilnehmern erlitten mit 17,4 % signifikant mehr mit Sevelamer behandelte Patienten eine vaskuläre Störung als bei den mit Sucroferric Oxyhydroxide behandelten Patienten (11,2 %). Bei den Frauen hingegen erlitten signifikant mehr mit Sucroferric Oxyhydroxide behandelte Patienten einem vaskuläre Störung als bei den mit Sevelamer behandelten Patienten (16,7 % vs. 7,8 %).

Endpunkt „Tablettenlast“

Bei diesem Endpunkt mit niedrigem Verzerrungspotential bestand in der Gesamtpopulation ein signifikanter Unterschied zu Gunsten der mit Sucroferric Oxyhydroxide behandelten Patienten. Die Ergebnisse für die Subgruppenmerkmale „Alter“, „Region“ und „Begleit-medikation“ bestätigten die Resultate für die Gesamtpopulation, als auch die Tablettenlast in allen nach diesen Merkmalen abgegrenzten Subgruppen mit Sucroferric Oxyhydroxide niedriger war als mit Sevelamer.

Endpunkt „Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: moderate UE“

Bei diesem Endpunkt mit hohem Verzerrungspotential bestand für die Gesamtpopulation kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Subgruppe der Patienten mit Peritonealdialyse (PD) traten unter Sucroferric Oxyhydroxide weniger Patienten mit moderatem UE auf (26,3 %) als in der Gruppe der Hämodialysepatienten (51,7 %). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war statistisch signifikant. In der Gruppe der

Hämodialysepatienten bestand kein Unterschied zwischen Sucroferric Oxyhydroxide und Sevelamer in Bezug auf den Anteil Patienten mit moderatem UE. Dies zeigt, dass das Ergebnis der Gesamtpopulation in Bezug auf diesen Endpunkt maßgeblich von Ereignissen bei Hämodialysepatienten geprägt ist, während Peritonealdialysepatienten diesbezüglich einen Vorteil aus der Behandlung mit Sucroferric Oxyhydroxide zogen.

Bezüglich des Merkmals „Region“ zeigten sich keine Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen in den Regionen „USA“ und „ROW“, in der Region „EU“ zeigten sich bei den mit Sucroferric Oxyhydroxide behandelten Patienten ein signifikant höherer Anteil Patienten mit moderatem UE als unter Sevelamer (42,8 % vs. 28,6 %).

Zusammenfassung PA-CL-05A

Die Analysen für den ersten Teil der Phase III Studie PA-CL-05A/05B, PA-CL-05A, zeigen mögliche Interaktionen (Beleg) bei drei Endpunkten.

So zeigt sich ein Unterschied zwischen Männern und Frauen hinsichtlich des Endpunktes „Patienten mit vaskulären Störungen“ über den Studienzeitraum von 24 Wochen.

Trotz der Belege für die Effektmodifikation des Endpunkts „Tablettenlast“ durch die Faktoren „Alter“, „Region“ und „Begleitmedikation“ war die Tablettenlast in allen entsprechenden Subgruppen, wie auch in der Gesamtpopulation, mit Sucroferric Oxyhydroxide geringer als mit Sevelamer.

Die Subgruppenanalysen zeigten einen höheren Anteil von Patienten mit moderatem UE für die Merkmalsausprägung „EU“ unter Sucroferric Oxyhydroxide. Die Analysen zeigten weiterhin, dass das Ergebnis der Gesamtpopulation im Hinblick auf den Endpunkt „Patienten mit moderatem UE“ (kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen) von den mit Hämodialyse behandelten Patienten getrieben wurde, die auch die Mehrheit der Studienpatienten bildeten. Peritonealdialysepatienten hingegen zogen einen Vorteil aus der Behandlung mit Sucroferric Oxyhydroxide in Bezug auf denselben Endpunkt.

PA-CL-05A/05B

Endpunkt “Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie” (Auswertung nach PT, FAS)

In der Gesamtpopulation der Auswertung der Studie PA-CL-05A/05B über den gesamten Studienzeitraum ergab sich in Bezug auf diesen Endpunkt mit hohem Verzerrungspotential kein signifikanter Unterschied. Die Subgruppenanalyse zeigte Unterschiede hinsichtlich des Geschlechts der Studienteilnehmer: Bei den weiblichen Studienteilnehmern bestand kein signifikanter Unterschied, bei den männlichen Studienteilnehmern jedoch traten unter Sucroferric Oxyhydroxide mehr Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie in der Auswertung nach PT auf als unter Sevelamer (4,2 % vs. 0,9 %). Dieser Unterschied war signifikant.

Endpunkt „Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie" (Auswertung nach PT, SAF)

Die Ergebnisse des Safety Sets zu diesem Endpunkt bestätigen die Ergebnisse der Auswertung des Full Analysis Sets.

Endpunkt „Tablettenlast"

Die Ergebnisse der Auswertung der Studie PA-CL-05A/05B über den gesamten Zeitraum der Studie bestätigen die Ergebnisse der Auswertung der Gesamtpopulation und der Subgruppen für den ersten Teil der Studie, PA-CL-05A. In der Gesamtpopulation wie in allen Subgruppen zeigte sich eine niedrigere Tablettenlast für die Patienten unter Sucroferric Oxyhydroxide gegenüber den mit Sevelamer behandelten Patienten.

Endpunkt „Patienten mit Therapieabbruch wegen unerwünschtem Ereignis (UE)"

In der Auswertung der Gesamtpopulation bestand für diesen Endpunkt mit hohem Verzerrungspotential ein signifikanter Unterschied: Die Anzahl Patienten mit Therapieabbruch wegen UE war unter Sucroferric Oxyhydroxide höher als unter Sevelamer. Die Subgruppenanalyse zeigte, dass es in der Subgruppe von Patienten „mit Begleitmedikation" bei den mit Sucroferric Oxyhydroxide behandelten Patienten zu mehr Studienabbrüchen kam, als unter Sevelamer (20,2 % vs. 7,9 %), wobei der Unterschied zwischen den beiden Gruppen signifikant war. In der Subgruppe der Patienten „ohne Begleitmedikation" bestand kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Endpunkt „Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: moderate UE"

Für diesen Endpunkt mit hohem Verzerrungspotential bestand in der Auswertung der Gesamtpopulation der Studie PA-CL-05A/05B kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Die Subgruppenanalyse über die gesamte Laufzeit der Studie bestätigte „Dialysetyp" als Effektmodifikator nicht.

Der für den ersten Teil der Studie (PA-CL-05A) identifizierte Einfluss des Merkmals „Region" zeigte sich auch über die gesamte Laufzeit der Studie. Jedoch ergaben sich für die beiden Auswertungszeiträume gegenläufige Ergebnisse: Während die Auswertung des ersten Teils der Studie einen höheren Anteil Patienten der Region „EU" mit moderatem UE unter Sucroferric Oxyhydroxide zeigte, bestätigte die Subgruppenanalyse, die die gesamte Studienlaufzeit berücksichtigte dies nicht. Hier bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen in Bezug auf Patienten der Region „EU", jedoch traf dies stattdessen auf die Patienten der Region „ROW" zu, wobei hier jedoch Sucroferric Oxyhydroxide vorteilhaft war (33,2 % vs. 45,5 %). Dieser Unterschied war signifikant. Es bestand kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen der Regionen „EU" und „USA".

Bezogen auf den deutschen Versorgungskontext bestätigen die Subgruppenanalysen über den gesamten Zeitraum der Studie PA-CL-05A/05B demnach die Ergebnisse der Gesamtpopulation insofern, dass kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen im Hinblick auf den Anteil Patienten mit moderatem UE bestand.

Endpunkt „Patienten mit Hyperphosphatämie“ (Auswertung nach PT)

Bei der Gesamtpopulation bestand bezüglich dieses Endpunkts mit hohem Verzerrungspotential kein signifikanter Unterschied. Die Subgruppenanalysen über die gesamte Laufzeit der Studie PA-CL-05A/05B zeigten das Merkmal „Geschlecht“ als Effektmodifikator: Während sich bei den weiblichen Studienteilnehmern kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen zeigte, gab es bei den männlichen Studienteilnehmern einen signifikant höheren Anteil Patienten mit Hyperphosphatämie, ausgewertet nach PT, bei den mit Sucroferric Oxyhydroxide behandelten Patienten als bei den mit Sevelamer behandelten (19,5 % vs. 11,9 %).

Endpunkt „Patienten mit Diarrhö: moderate Diarrhö“

In der Auswertung der Gesamtpopulation der Studie PA-CL-5A wurde für diesen Endpunkt mit hohem Verzerrungspotential ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen konstatiert: Bei den mit Sucroferric Oxyhydroxide behandelten Patienten war der Anteil Patienten mit moderater Diarrhö höher als bei den mit Sevelamer behandelten Patienten. Die Subgruppenanalyse hingegen zeigte keinen Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen bei Patienten, die bereits in den 12 Monaten vor der Studie PA-CL-05A/05B mit Sevelamer behandelt worden waren (6,4 % unter Sucroferric Oxyhydroxide vs. 6,6 % unter Sevelamer). Der für diesen Endpunkt in der Gesamtpopulation beobachtete Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen war demnach getrieben von der Subgruppe der Patienten, die in den 12 Monaten vor dieser Studie nicht mit Sevelamer behandelt worden waren. Bei diesen Patienten war der Anteil Patienten mit moderater Diarrhö unter Sucroferric Oxyhydroxide höher als unter Sevelamer (6,5 % vs. 1,4 %). Dieser Unterschied war signifikant.

Endpunkt „Patienten mit gastrointestinalen Blutungen“

Bei der Gesamtpopulation der Studie PA-CL-05A bestand kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen in Bezug auf diesen Endpunkt mit hohem Verzerrungspotential. Die Interaktionstests identifizierten die beiden potentiellen „Alter“ und „Vorherige Behandlung mit Sevelamer“.

In der Altersgruppe < 65 Jahre bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen – anders als in der Altersgruppe ≥ 65 Jahre: In der mit Sucroferric Oxyhydroxide behandelten Gruppe diesen Alters war der Anteil Patienten mit gastrointestinalen Blutungen geringer als in der mit Sevelamer behandelten Gruppe (2,0 % vs. 8,5 %).

In der nicht mit Sevelamer vorbehandelten Patientengruppe wurde kein signifikanter Unterschied in Bezug auf diesen Endpunkt beobachtet. In der mit Sevelamer vorbehandelten Patientengruppe zeigte sich unter Sevelamer ein signifikant höherer Anteil Patienten mit gastrointestinalen Blutungen (5,8 % vs. 1,1 %).

Die Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt zeigen demnach, im Gegensatz zur Auswertung der Gesamtpopulation, für zwei Subgruppen (Alter ≥ 65 Jahre und „Patienten mit Sevelamer Vorbehandlung“) einen signifikanten Vorteil für Sucroferric Oxyhydroxide.

Zusammenfassung PA-CL-0A/05B

Die Subgruppenanalysen über die gesamte Studienlaufzeit der Studie PA-CL-05A/05B bestätigen die Ergebnisse der Gesamtpopulation, dass die Tablettenlast unter Sucroferric Oxyhydroxide geringer ist als unter Sevelamer, für alle untersuchten Subgruppen.

In Bezug auf den Anteil Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie in der Auswertung nach PTs zeigten die Subgruppenanalysen einen Vorteil für mit Sevelamer behandelte männliche Studienpatienten, wobei sich auf Ebene der Gesamtpopulation kein Unterschied ergab.

Hinsichtlich des Anteils der Patienten mit Therapieabbruch wegen UE zeigte sich in der Subgruppe der Patienten mit Begleitmedikation ein Vorteil für mit Sevelamer behandelte Patienten was den Einfluss der Begleitmedikation auf das Gesamtergebnis nahelegt.

In Bezug auf den Anteil Patienten mit moderaten UE zeigte sich für die Gesamtpopulation kein Unterschied. Die Subgruppenergebnisse bestätigten dies für die Patienten der Region „EU“, für Patienten der Region „ROW“ bestand ein Vorteil für mit Sucroferric Oxyhydroxide behandelte Patienten.

Die Subgruppenanalysen zeigten weiterhin einen Vorteil für männliche Sevelamer Patienten im Hinblick auf den Anteil Patienten mit Hyperphosphatämie in der Auswertung nach PT. Die Auswertung zeigt auch, dass der in der Gesamtpopulation beobachtete Vorteil für Sevelamer für den Endpunkt „Patienten mit moderater Diarrhö“ von den nicht mit Sevelamer vorbehandelten Patienten getrieben wurde. In der mit Sevelamer vorbehandelten Subgruppe hingegen bestand kein Unterschied im Hinblick auf den Anteil Patienten mit moderater Diarrhö.

Für den Endpunkt „Patienten mit gastrointestinalen Blutungen“ wurde in der Altergruppe ≥ 65 Jahre und für mit Sevelamer vorbehandelten Patienten ein Vorteil für Sucroferric Oxyhydroxide identifiziert.

Ein homogener Trend bezüglich des Einflusses eines spezifischen subgruppenbildenden Merkmals über alle Endpunkte hinweg lässt sich aus den Ergebnissen hingegen nicht ableiten.

Tabelle 4-114: Subgruppeninteraktionsterme für die Gesamtpopulation, Studie RCT PA-CL-03A

Endpunkt / Subgruppe	**Altersgruppe**	**Geschlecht**	**Dialysetyp [1]**	**Region**	**Rasse**	**Begleitmedikation**
Gesamtmortalität	n.a.	n.a.	-	n.a.	n.a.	n.a.
Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis	0,9794	0,9793	-	0,9826	0,9901	0,9810
Patienten mit kardialen Störungen (disorder)	0,9976	0,9761	-	0,9796	0,9829	0,9988
Patienten mit vaskulären Störungen (disorder)	0,4398	0,4168	-	0,9694	0,9975	0,9756
Patienten mit Störungen des Nervensystems	0,9781	0,9585	-	0,9584	0,9991	0,9695
Symptomatische vertebrale und non-vertebrale Fraktur	n.a.	n.a.	-	n.a.	n.a.	n.a.
Patienten mit Hyperkalzämie[a], FAS	0,9729	0,7211	-	0,9698	0,9995	0,9771
Patienten mit Hyperkalzämie[b] FAS	0,9752	0,7668	-	0,9785	0,9917	0,9710
Patienten mit Hyperkalzämie[a], SAF	0,974	0,751	-	0,970	0,999	0,976
Patienten mit Hyperkalzämie[b], SAF	0,976	0,811	-	0,978	0,993	0,970
Patienten mit Hyperkalzämische Krise, FAS	n.a.	n.a.	-	n.a.	n.a.	n.a.
Patienten mit Hyperkalzämische Krise, SAF	n.a.	n.a.	-	n.a.	n.a.	n.a.
Compliance 70-120 %	Der Endpunkt Compliance 70-120 % wurde in der Studie PA-CL-03A nicht erhoben.					
Compliance 80-120 %	0,9741	0,9730	-	0,9762	0,9507	0,9782
Veränderungen im Serumphosphatspiegel	0,637	0,644	-	0,846	*0,089*	0,497
Veränderungen im Serumkalziumspiegel	0,339	0,207	-	*0,113*	*0,089*	0,326
Tablettenlast („pill burden“)	0,440	0,428	-	0,718	0,800	0,741
Patienten mit unerwünschtem Ereignis	0,521	0,262	-	0,976	0,999	0,576
Patienten mit schwerwiegendem unerwünschten Ereignis	0,973	0,941	-	0,881	n.a.	0,300
Patienten mit Therapieabbruch wegen unerwünschtem Ereignis	0,411	0,563	-	0,289	0,958	0,850

Endpunkt / Subgruppe	Altersgruppe	Geschlecht	Dialysetyp [1]	Region	Rasse	Begleitmedikation
Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: milde UE	0,848	0,721	-	0,299	0,998	0,722
Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: moderate UE	0,624	0,791	-	0,999	n.a.	0,973
Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: schwere UE	n.a.	0,958	-	0,976	n.a.	0,971
Patienten mit metabolischer Azidose	n.a.	n.a.	-	n.a.	n.a.	n.a.
Patienten mit Hyperphosphatämie[a]	n.a.	0,973	-	n.a.	n.a.	n.a.
Patienten mit Hyperphosphatämie[c]	n.a.	0,958	-	n.a.	n.a.	n.a.
Patienten mit Hypophosphatämie[a]	0,396	0,460	-	0,227	0,963	0,537
Patienten mit Hypophosphatämie[c]	0,576	0,968	-	0,969	n.a.	0,975
Patienten mit Hypokalzämie[a]	n.a.	n.a.	-	n.a.	n.a.	n.a.
Patienten mit Hypokalzämie[c]	0,635	0,324	-	0,968	0,929	0,342
Patienten mit Hyperparathyreoidismus[a]	0,979	n.a.	-	n.a.	n.a.	0,980
Patienten mit Hyperparathyreoidismus[c]	0,977	0,970	-	n.a.	n.a.	0,980
Endpunkt Patienten mit Diarrhö: milde Diarrhö	0,972	0,976	-	0,976	n.a.	0,940
Endpunkt Patienten mit Diarrhö: moderate Diarrhö	0,974	0,953	-	n.a.	n.a.	0,943
Endpunkt Patienten mit Diarrhö: schwere Diarrhö	n.a.	n.a.	-	n.a.	n.a.	n.a.
Patienten mit Übelkeit	0,998	n.a.	-	n.a.	n.a.	0,957
Patienten mit Übelkeit (SUE)	n.a.	n.a.	-	n.a.	n.a.	n.a.
Patienten mit Erbrechen	0,953	n.a.	-	n.a.	n.a.	0,997
Patienten mit Erbrechen (SUE)	n.a.	n.a.	-	n.a.	n.a.	n.a.
Patienten mit verringertem Appetit	0,979	0,980	-	n.a.	n.a.	n.a.

Endpunkt / Subgruppe	Altersgruppe	Geschlecht	Dialysetyp [1]	Region	Rasse	Begleitmedikation
Patienten mit verringertem Appetit (SUE)	n.a.	n.a.	-	n.a.	n.a.	n.a.
Patienten mit Obstipation	0,997	0,999	-	0,998	n.a.	0,999
Patienten mit Obstipation (SUE)	n.a.	n.a.	-	n.a.	n.a.	n.a.
Patienten mit gastrointestinalen Erkrankungen SUE	n.a.	n.a.	-	0,977	n.a.	0,974
Patienten mit GI-Blutungen	n.a.	n.a.	-	n.a.	n.a.	n.a.
Patienten mit Hyperkaliämie	n.a.	n.a.	-	n.a.	n.a.	n.a.
Patienten mit Anämie	0,997	0,977	-	0,998	n.a.	0,999
Patienten mit Anämie (SUE)	n.a.	n.a.	-	n.a.	n.a.	n.a.

[1]: Da die Studie 03A nur bei Patienten mit Hämodialyse durchgeführt wurde, kann die Subgruppe „Dialysetyp“ nicht berichtet werden.

a: Definition auf der Basis der „preferred terms” unter Verwendung von adaptierten SMQ Gruppen.

b: Hyperkalzämie: Serumkalziumspiegel während der Behandlungszeit > 2,5 mmol / L (> 10,0 mg / dL)

c: Endpunkt basierend auf Laborkriterien während der Behandlungszeit (siehe Operationalisierung der jeweiligen Endpunkte).

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar

vs. = versus

UE = unerwünschtes Ereignis

SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

SAF = Safety Set

FAS = Full Analysis Set

GI = gastrointestinal

Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-115: Subgruppeninteraktionsterme für die Gesamtpopulation, Studie RCT PA-CL-05A

Endpunkt / Subgruppe	**Altersgruppe**[a]	**Geschlecht**[a]	**Dialysetyp**[a]	**Vorherige Behandlung mit Sevelamer**[a]	**Region**[a]	**Rasse**[a]	**Ethnizität**[a]	**Begleitmedikation**
Gesamtmortalität	0,3442	0,5881	0,6395	0,7073	0,5065	0,9983	0,9791	0,9720
Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis	0,2255	0,8126	0,9693	0,6330	0,9891	0,9766	0,9766	0,5616
Patienten mit kardialen Störungen (disorder)	0,4133	0,3822	0,5101	0,7650	0,3698	*0,1761*	*0,1802*	*0,1325*
Patienten mit vaskulären Störungen (disorder)	0,3233	**0,0017**	0,7993	0,8391	*0,1120*	0,7521	*0,1237*	0,8837
Patienten mit Störungen des Nervensystems	0,6855	0,4158	0,5293	0,3475	0,5000	0,9990	0,8991	0,7719
Patienten mit symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Fraktur	0,3782	0,4000	0,9744	0,9285	0,7528	0,9916	0,7109	*0,1436*
Patienten mit Hyperkalzämie[b], FAS	0,4665	**0,0496**	0,9808	0,9675	0,7428	0,9808	0,9754	0,5978
Patienten mit Hyperkalzämie[c] FAS	0,6523	0,2806	0,9791	0,9678	0,5696	0,9980	0,9744	0,2958
Patienten mit anhaltender Hyperkalzämie, FAS[d]	0,9702	0,9707	0,9744	0,9748	0,9243	0,9998	0,9755	0,9750
Patienten mit Hyperkalzämie[b], SAF	0,470	*0,053*	0,981	0,968	0,751	0,982	0,976	0,589
Patienten mit Hyperkalzämie[c], SAF	0,656	0,295	0,979	0,968	0,578	0,998	0,975	0,290
Patienten mit anhaltender Hyperkalzämie, SAF[d]	0,970	0,971	0,974	0,975	0,928	1,000	0,978	0,975
Patienten mit hyperkalzämischer Krise,	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

Endpunkt / Subgruppe	**Altersgruppe**[a]	**Geschlecht**[a]	**Dialysetyp**[a]	**Vorherige Behandlung mit Sevelamer**[a]	**Region**[a]	**Rasse**[a]	**Ethnizität**[a]	**Begleitmedikation**
FAS								
Patienten mit hyperkalzämischer Krise, SAF	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Compliance 70-120 %	0,5759	0,8577	*0,0874*	0,7523	0,7187	*0,0772*	0,4071	0,4188
Compliance 80-120 %	0,6376	0,7725	*0,1253*	0,4891	0,6417	0,2356	0,3105	0,7033
Veränderungen im Serumphosphatspiegel	0,269	0,847	0,687	0,958	0,839	0,293	0,304	0,971
Veränderungen im Serumkalziumspiegel	0,740	0,981	0,714	0,785	0,675	0,741	0,402	0,619
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)								
Mental Component Score	0,558	*0,126*	0,201	0,762	0,371	0,313	0,917	0,272
Mental Health	0,243	0,404	0,478	0,986	0,269	0,691	0,692	0,313
Role Emotional Score	0,826	*0,088*	*0,152*	0,418	0,467	**0,038**	0,942	0,221
Social Functioning Score	0,878	0,811	0,807	0,439	*0,176*	0,517	0,483	0,311
Vitality Score	*0,169*	0,410	0,275	*0,168*	0,788	0,593	0,556	0,320
Physical Component Score	0,599	0,752	0,932	*0,175*	0,976	0,941	0,969	0,203
Physical Functioning Score	0,704	0,693	0,974	0,276	0,859	0,961	0,274	*0,073*
Role Physical Score	0,421	0,480	0,850	0,962	0,339	0,640	0,304	0,380
Bodily Pain Score	0,630	0,884	0,263	0,057	0,258	0,785	0,818	0,217
General Health Score	0,969	0,*074*	0,812	0,278	0,854	0,768	0,603	0,567
Tablettenlast („pill burden“)	**<0,001**	0,203	0,454	0,866	**<0,001**	*0,059*	0,425	**0,007**
Patienten mit unerwünschtem	*0,161*	*0,104*	*0,096*	**0,007**	*0,144*	0,650	*0,053*	0,525

Endpunkt / Subgruppe	**Altersgruppe[a]**	**Geschlecht[a]**	**Dialysetyp[a]**	**Vorherige Behandlung mit Sevelamer[a]**	**Region[a]**	**Rasse[a]**	**Ethnizität[a]**	**Begleitmedikation**
Ereignis								
Patienten mit schwerwiegendem unerwünschte n Ereignis	0,312	0,487	0,444	0,662	0,241	0,704	0,926	0,451
Patienten mit Therapieabbruch wegen unerwünschtem Ereignis	0,330	0,350	0,329	*0,140*	0,649	0,900	0,724	0,667
Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: milde UE	0,643	0,301	0,652	0,379	*0,062*	0,969	0,857	0,780
Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: moderate UE	*0,099*	0,648	**0,015**	0,946	**0,033**	0,658	0,816	0,689
Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: schwere UE	*0,096*	0,943	0,285	0,248	0,352	0,958	*0,079*	0,524
Patienten mit metabolische Azidose	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	0,981	n.a.
Patienten mit Hyperphosphatämie[b]	0,320	0,217	0,352	0,272	0,681	0,963	0,403	0,962
Patienten mit Hyperphosphatämie[e]	0,348	0,334	0,687	0,483	0,356	0,590	0,892	0,253
Patienten mit anhaltender Hyperphosphatämie[d]	0,697	0,952	0,977	0,330	0,476	0,956	0,925	0,598
Patienten mit Hypophosphatämie[b]	0,224	0,673	*0,189*	*0,095*	0,681	0,266	0,920	0,812
Patienten mit Hypophosphatämie[e]	*0,083*	0,766	0,887	0,957	0,955	0,751	0,957	0,457

Endpunkt / Subgruppe	**Altersgruppe[a]**	**Geschlecht[a]**	**Dialysetyp[a]**	**Vorherige Behandlung mit Sevelamer[a]**	**Region[a]**	**Rasse[a]**	**Ethnizität[a]**	**Begleitmedikation**
Patienten mit anhaltender Hypophosphatämie[d]	0,979	n.a.	n.a.	0,995	0,999	n.a.	0,996	0,972
Patienten mit Hypokalzämie[b]	0,984	0,497	0,701	*0,100*	0,903	0,507	0,278	0,546
Patienten mit Hypokalzämie[e]	0,359	0,211	*0,161*	0,826	0,434	0,611	0,770	0,232
Patienten mit Hyperparathyreoidismus[b]	0,490	0,772	0,848	0,491	0,478	0,912	0,532	0,638
Patienten mit Hyperparathyreoidismus[e]	0,533	0,527	0,499	0,726	0,783	0,860	0,874	0,404
Endpunkt Patienten mit Diarrhö: milde Diarrhö	0,935	0,251	0,447	0,590	0,975	0,497	0,789	0,261
Endpunkt Patienten mit Diarrhö: moderate Diarrhö	*0,129*	0,789	0,707	*0,197*	0,258	0,541	0,971	*0,177*
Endpunkt Patienten mit Diarrhö: schwere Diarrhö	0,955	0,972	n.a.	0,966	0,998	n.a.	0,999	0,995
Patienten mit Übelkeit	0,724	0,443	*0,124*	0,802	*0,167*	0,888	0,264	*0,155*
Patienten mit Übelkeit (SUE)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Patienten mit Erbrechen	*0,154*	0,391	*0,160*	0,573	*0,192*	0,849	0,667	0,212
Patienten mit Erbrechen (SUE)	n.a.	0,951	n.a.	0,948	n.a.	n.a.	0,958	0,947
Patienten mit verringerter Appetit	0,762	0,945	0,974	0,601	0,803	n.a.	0,977	*0,151*
Patienten mit verringerter Appetit (SUE)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Patienten mit Obstipation	0,366	0,272	0,936	0,656	0,447	0,996	*0,124*	*0,090*
Patienten mit Obstipation	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

Endpunkt / Subgruppe	**Altersgruppe[a]**	**Geschlecht[a]**	**Dialysetyp[a]**	**Vorherige Behandlung mit Sevelamer[a]**	**Region[a]**	**Rasse[a]**	**Ethnizität[a]**	**Begleitmedikation**
(SUE)								
Patienten mit gastrointestinalen Erkrankungen SUE	0,544	0,303	0,975	*0,130*	0,975	n.a.	0,980	*0,152*
Patienten mit GI-Blutungen	*0,085*	*0,058*	0,977	**0,034**	0,721	0,745	1,000	0,514
Patienten mit Hyperkaliämie	0,671	0,985	0,977	0,422	0,257	0,999	0,974	0,986
Patienten mit Anämie	0,264	0,700	0,964	0,425	0,264	n.a.	0,202	0,360
Patienten mit Anämie (SUE)	0,970	0,969	n.a.	0,957	0,998	n.a.	0,976	0,966

a: Die Subgruppen Alter, Geschlecht, Region, Dialysetyp, Rasse, vorherige Behandlung mit Sevelamer und Ethnizität wurden im Studienbericht des ersten Teils der Studie PA-CL-05A/05B (PA-CL-05A) berichtet.

b: Definition auf der Basis der „preferred terms" unter Verwendung von adaptierten SMQ Gruppen.

c: Hyperkalzämie: Serumkalziumspiegel zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen Studienbeginn und Studienende > 2,75 mmol / L (> 11,0 mg / dL)

d: Anhaltende Hypo-/Hyperphosphatämie; Hyperkalzämie, wenn zwei aufeinanderfolgende Proben die Kriterien erfüllten und mindestens 6 Tage zwischen den beiden Proben lagen.

e: Endpunkt basiert auf Laborkriterien zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen Studienbeginn und Studienende (siehe Operationalisierung der jeweiligen Endpunkte).

vs. = versus

UE = unerwünschtes Ereignis

SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

SAF = Safety Set

FAS = Full Analysis Set

GI = gastrointestinal

Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar

Tabelle 4-116: Subgruppeninteraktionsterme für die Gesamtpopulation, Studie RCT PA-CL-05A/05B

Endpunkt / Subgruppe	**Altersgruppe**[a]	**Geschlecht**[a]	**Dialysetyp**[a]	**Vorherige Behandlung mit Sevelamer**	**Region**[a]	**Rasse**[a]	**Begleitmedikation**
Gesamtmortalität	0,2041	0,2862	0,7697	0,7326	0,5740	0,8143	0,9856
Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis	*0,1492*	0,9709	0,9758	0,3498	0,9805	0,8347	0,2524
Patienten mit kardialen Störungen (disorder)	0,4151	0,7042	0,8993	0,6730	0,4652	0,2424	0,5177
Patienten mit vaskulären Störungen (disorder)	*0,1995*	*0,0845*	0,6354	0,7219	0,7433	0,6333	0,9589
Patienten mit störungen des Nervensystems	0,7246	0,5123	0,3360	0,8617	0,2562	0,5972	0,9807
Patienten mit symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Fraktur	*0,0515*	0,8051	0,9684	0,4656	0,4224	0,9860	0,9719
Patienten mit Hyperkalzämie[b], FAS	0,7297	**0,0204**	0,9275	0,5507	0,6067	0,5372	0,9741
Patienten mit Hyperkalzämie[c] FAS	0,4742	*0,0839*	0,7031	0,4649	0,4276	0,3981	0,9731
Patienten mit anhaltender Hyperkalzämie, FAS[d]	0,9702	0,9707	0,9744	0,9748	0,9243	0,9998	0,9733
Patienten mit Hyperkalzämie[b], SAF	0,736	**0,022**	0,904	0,557	0,591	0,536	0,974
Patienten mit Hyperkalzämie[c], SAF	0,479	*0,091*	0,680	0,470	0,413	0,397	0,973
Patienten mit anhaltender Hyperkalzämie, SAF[d]	0,970	0,971	0,974	0,975	0,928	1,000	0,973
Patienten mit hyperkalzämischer Krise, FAS	0,9805	0,9767	0,9839	0,9785	0,9996	0,9986	0,9828

Endpunkt / Subgruppe	**Altersgruppe**[a]	**Geschlecht**[a]	**Dialysetyp**[a]	**Vorherige Behandlung mit Sevelamer**	**Region**[a]	**Rasse**[a]	**Begleitmedikation**
Patienten mit hyperkalzämischer Krise, SAF	n.a.	n.a.	n.a.	0,979	n.a.	n.a.	n.a.
Compliance 70-120 %	0,8217	0,8104	*0,1230*	0,5740	0,8997	*0,1164*	0,4190
Compliance 80-120 %	*0,1444*	0,5053	*0,1879*	0,5359	0,6894	0,3101	0,4019
Veränderung im Serumphosphatspiegel	0,573	0,829	0,369	*0,073*	*0,061*	0,204	0,957
Veränderung im Serumkalziumspiegel	0,691	0,895	0,828	0,980	0,261	0,526	0,483
Tablettenlast („pill burden“)	**0,001**	0,538	*0,158*	0,824	< **0,001**	*0,078*	0,203
Patienten mit unerwünschtem Ereignis	0,372	*0,089*	0,298	*0,108*	0,362	0,453	*0,176*
Patienten mit schwerwiegendem unerwünschten Ereignisse	0,266	0,497	*0,123*	0,762	0,703	0,531	0,637
Therapieabbruch wegen unerwünschtem Ereignis	0,853	0,338	0,747	*0,191*	0,491	0,940	**0,045**
Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: milde UE	0,900	0,532	0,761	0,911	**0,014**	0,439	0,213
Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: moderate UE	*0,052*	*0,258*	*0,135*	0,566	**0,037**	0,784	0,648
Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: schwere UE	*0,079*	0,494	*0,151*	0,519	0,853	0,655	0,396
Patienten mit metabolischer Azidose	n.a.	1,000	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Patienten mit Hyperphosphatämie[b]	0,294	**0,035**	0,995	0,300	0,647	0,679	0,317
Patienten mit Hyperphosphatämie[e]	0,394	0,253	0,595	0,384	0,326	0,445	0,521

Endpunkt / Subgruppe	**Altersgruppe[a]**	**Geschlecht[a]**	**Dialysetyp[a]**	**Vorherige Behandlung mit Sevelamer**	**Region[a]**	**Rasse[a]**	**Begleitmedikation**
Patienten mit anhaltender Hyperphosphatämie[d]	0,906	0,645	0,975	0,344	0,550	0,767	0,741
Patienten mit Hypophosphatämie[b]	0,798	0,636	0,428	0,808	0,417	0,785	*0,096*
Patienten mit Hypophosphatämie[e]	0,717	0,547	0,785	0,597	0,227	0,737	*0,137*
Patienten mit anhaltender Hypophosphatämie[d]	0,619	0,976	n.a.	0,635	0,559	n.a.	0,970
Patienten mit Hypokalzämie[b]	0,933	0,396	0,957	0,325	0,780	0,914	0,857
Patienten mit Hypokalzämie[e]	*0,083*	*0,121*	0,385	0,496	0,344	0,624	0,274
Patienten mit Hyperparathyreoidismus[b]	0,625	*0,130*	*0,137*	0,478	*0,137*	0,998	0,821
Patienten mit Hyperparathyreoidismus[e]	0,295	*0,119*	*0,135*	0,908	0,927	0,831	0,726
Endpunkt Patienten mit Diarrhö: milde Diarrhö	0,298	*0,188*	0,980	0,485	0,658	0,689	0,804
Endpunkt Patienten mit Diarrhö: moderate Diarrhö	*0,059*	0,383	0,843	**0,032**	0,230	0,323	0,232
Endpunkt Patienten mit Diarrhö: schwere Diarrhö	0,975	0,833	n.a.	0,676	0,998	n.a.	0,789
Patienten mit Übelkeit	0,503	0,846	*0,062*	0,423	0,364	0,975	0,880
Patienten mit Übelkeit (SUE)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Patienten mit Erbrechen	*0,111*	0,998	0,223	0,736	0,796	0,746	*0,174*
Patienten mit Erbrechen (SUE)	n.a.	0,960	n.a.	0,974	n.a.	n.a.	n.a.
Patienten mit verringerter Appetit	0,752	0,801	0,939	0,507	0,604	0,470	0,947

Endpunkt / Subgruppe	**Altersgruppe[a]**	**Geschlecht[a]**	**Dialysetyp[a]**	**Vorherige Behandlung mit Sevelamer**	**Region[a]**	**Rasse[a]**	**Begleitmedikation**
Patienten mit verringerter Appetit (SUE)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Patienten mit Obstipation	0,211	0,407	0,483	0,818	0,367	0,971	*0,182*
Patienten mit Obstipation (SUE)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Patienten mit gastrointestinalen Erkrankungen SUE	0,302	0,254	*0,160*	0,202	0,395	n.a.	0,551
Patienten mit GI-Blutungen	**0,032**	*0,076*	0,968	**0,033**	0,296	0,719	0,791
Patienten mit Hyperkaliämie	0,775	0,393	0,810	0,881	0,542	0,998	0,626
Patienten mit Anämie	0,471	0,644	0,310	0,629	0,911	n.a.	0,992
Patienten mit Anämie (SUE)	0,934	0,468	n.a.	*0,172*	0,670	n.a.	*0,197*

a: Die Subgruppen Alter, Geschlecht, Region, Dialysetyp und Rasse wurden im Studienbericht der integrierten Studie PA-CL-05A/05B berichtet.

b: Definition auf der Basis der „preferred terms" unter Verwendung von adaptierten SMQ Gruppen.

c: Hyperkalzämie: Serumkalziumspiegel zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen Studienbeginn und Studienende > 2,75 mmol / L (> 11,0 mg / dL)

d: Anhaltende Hypo-/Hyperphosphatämie; Hyperkalzämie, wenn zwei aufeinanderfolgende Proben die Kriterien erfüllten und mindestens 6 Tage zwischen den beiden Proben lagen.

e: Endpunkt basiert auf Laborkriterien zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen Studienbeginn und Studienende (siehe Operationalisierung der jeweiligen Endpunkte).

vs. = versus

UE = unerwünschtes Ereignis

SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

SAF = Safety Set

FAS = Full Analysis Set

GI = gastrointestinal

Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar

4.3.1.3.2.1.1 <Endpunkt Gesamtmortalität> – RCT

Für alle folgenden Subgruppenanalysen der Gesamtpopulation der Auswertungen gilt:

Studie PA-CL-03A:

Für diese Dosisfindungsstudie waren keine Subgruppenanalysen vorgesehen, daher waren alle Subgruppen der Studie PA-CL-03A post hoc definiert und durchgeführt.

Erster Teil (Teil 1) der Studie PA-CL-05A/05B (PA-CL-05A):

Die Subgruppen Alter, Geschlecht, Dialysetyp, vorherige Behandlung mit Sevelamer, Region, Rasse und Ethnizität wurden im ersten Teil der Studie PA-CL-05A/05B (PA-CL-05A) a priori definiert. Die Subgruppe Begleitmedikation wurde post hoc definiert.

Studie PA-CL-05A/05B:

Die Subgruppen Alter, Geschlecht, Dialysetyp, Region und Rasse waren in der integrierten Auswertung (PA-CL-05A/05B) a priori definiert. Die Subgruppen Begleitmedikation und vorherige Behandlung mit Sevelamer wurden post hoc definiert.

Tabelle 4-117: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Gesamtmortalität> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	0 / 43 (0,0 %)	0 / 14 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	≥ 65 Jahre	0 / 31 (0,0 %)	0 / 10 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	0 / 44 (0,0 %)	0 / 14 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Weiblich	0 / 30 (0,0 %)	0 / 10 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Region	EU	0 / 66 (0,0 %)	0 / 21 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	USA	0 / 8 (0,0 %)	0 / 3 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	0 / 70 (0,0 %)	0 / 23 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Schwarz	0 / 2 (0,0 %)	0 / 0 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 2 (0,0 %)	0 / 1 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	0 / 34 (0,0 %)	0 / 16 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Nein	0 / 40 (0,0 %)	0 / 8 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das FAS mit N = 98 Patienten.
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
FAS = Full Analysis Set

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
KI = Konfidenzintervall Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-118: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Gesamtmortalität> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS**

Parameter	Subgruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	7 / 501 (1,4 %)	2 / 241 (0,8 %)	1,684 [0,352; 8,044] 0,514	0,3442	1,693 [0,349; 8,213] 0,513	-0,567 [-2,115; 0,980] 0,472
	≥ 65 Jahre	6 / 193 (3,1 %)	5 / 106 (4,7 %)	0,659 [0,206; 2,109] 0,482		0,648 [0,193; 2,176] 0,483	1,608 [-3,217; 6,433] 0,514
Geschlecht	Männlich	8 / 383 (2,1 %)	4 / 219 (1,8 %)	1,144 [0,348; 3,754] 0,825	0,5881	1,147 [0,341; 3,853] 0,825	-0,262 [-2,564; 2,040] 0,823
	Weiblich	5 / 311 (1,6 %)	3 / 128 (2,3 %)	0,686 [0,166; 2,828] 0,602		0,681 [0,160; 2,892] 0,602	0,736 [-2,267; 3,739] 0,631
Dialysetyp	HD	12 / 638 (1,9 %)	6 / 319 (1,9 %)	1,000 [0,379; 2,640] 1,000	0,6395	1,000 [0,372; 2,689] 1,000	0,000 [-1,843; 1,843] 1,000
	PD	1 / 56 (1,8 %)	1 / 28 (3,6 %)	0,500 [0,032; 7,701] 0,619		0,491 [0,030; 8,152] 0,620	1,786 [-6,040; 9,612] 0,655
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	6 / 259 (2,3 %)	4 / 137 (2,9 %)	0,793 [0,228; 2,764] 0,716	0,7073	0,789 [0,219; 2,843] 0,717	0,603 [-2,806; 4,012] 0,729
	Nein	7 / 435 (1,6 %)	3 / 210 (1,4 %)	1,126 [0,294; 4,312] 0,862		1,129 [0,289; 4,408] 0,862	-0,181 [-2,189; 1,828] 0,860
Region	EU	3 / 156 (1,9 %)	4 / 76 (5,3 %)	0,365 [0,084; 1,592] 0,180	0,5065	0,353 [0,077; 1,618] 0,180	3,340 [-2,258; 8,938] 0,242
	USA	7 / 334 (2,1 %)	3 / 170 (1,8 %)	1,188 [0,311; 4,535] 0,801		1,192 [0,304; 4,667] 0,801	-0,331 [-2,861; 2,198] 0,798
	ROW	3 / 204 (1,5 %)	0 / 101 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	9 / 538 (1,7 %)	7 / 263 (2,7 %)	0,629 [0,237; 1,669] 0,351	0,9983	0,622 [0,229; 1,690] 0,352	0,989 [-1,266; 3,243] 0,390
	Schwarz	4 / 127 (3,1 %)	0 / 75 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

Parameter	Subgruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
	Andere	0 / 29 (0,0 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	2 / 88 (2,3 %)	0 / 38 (0,0 %)	n.a.	0,9791	n.a.	n.a.
	Nicht-Hispanisch o. Latino	11 / 606 (1,8 %)	7 / 309 (2,3 %)	0,801 [0,314; 2,046] 0,643		0,798 [0,306; 2,078] 0,643	0,450 [-1,542; 2,442] 0,658
Begleit-medikation	Ja	8 / 370 (2,2 %)	7 / 187 (3,7 %)	0,578 [0,213; 1,569] 0,282	0,9720	0,568 [0,203; 1,592] 0,282	1,581 [-1,571; 4,733] 0,326
	Nein	5 / 324 (1,5 %)	0 / 160 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar

Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten

Ein Tod trat in der PA21-Behandlungsgruppe am Ende der PA-CL-05A Studie auf und wurde aus diesem Grund nicht in die Datenbank mit aufgenommen und folglich nicht in der Auswertung dargestellt.

vs. = versus

RR = relatives Risiko

OR = Odds Ratio

ARR = Absolute Risikoreduktion

FAS = Full Analysis Set

KI = Konfidenzintervall

Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das FAS mit N = 1.041 Patienten.

Tabelle 4-119: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Gesamtmortalität> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS**

Parameter	Subgruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	9 / 501 (1,8 %)	3 / 241 (1,2 %)	1,443 [0,394; 5,282] 0,580	0,2041	1,451 [0,389; 5,410] 0,579	-0,552 [-2,385; 1,282] 0,555
	≥ 65 Jahre	11 / 193 (5,7 %)	11 / 106 (10,4 %)	0,549 [0,246; 1,224] 0,143		0,522 [0,218; 1,248] 0,144	4,678 [-2,319; 11,674] 0,190
Geschlecht	Männlich	12 / 383 (3,1 %)	7 / 219 (3,2 %)	0,980 [0,392; 2,453] 0,966	0,2862	0,980 [0,380; 2,526] 0,966	0,063 [-2,895; 3,021] 0,967
	Weiblich	8 / 311 (2,6 %)	7 / 128 (5,5 %)	0,470 [0,174; 1,270] 0,137		0,456 [0,162; 1,286] 0,138	2,896 [-1,530; 7,322] 0,200
Dialysetyp	HD	18 / 638 (2,8 %)	13 / 319 (4,1 %)	0,692 [0,344; 1,395] 0,304	0,7697	0,683 [0,331; 1,413] 0,304	1,254 [-1,316; 3,824] 0,339
	PD	2 / 56 (3,6 %)	1 / 28 (3,6 %)	1,000 [0,095; 10,561] 1,000		1,000 [0,087; 11,525] 1,000	-0,000 [-8,573; 8,573] 1,000
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	7 / 259 (2,7 %)	6 / 137 (4,4 %)	0,617 [0,212; 1,800] 0,377	0,7326	0,606 [0,200; 1,842] 0,378	1,677 [-2,359; 5,713] 0,415
	Nein	13 / 435 (3,0 %)	8 / 210 (3,8 %)	0,784 [0,330; 1,864] 0,582		0,778 [0,317; 1,907] 0,583	0,821 [-2,279; 3,921] 0,604
Region	EU	6 / 156 (3,8 %)	5 / 76 (6,6 %)	0,585 [0,184; 1,855] 0,362	0,5740	0,568 [0,168; 1,924] 0,363	2,733 [-3,804; 9,269] 0,413
	USA	8 / 334 (3,3 %)	7 / 170 (4,1 %)	0,582 [0,215; 1,577] 0,287		0,571 [0,204; 1,603] 0,288	1,722 [-1,750; 5,195] 0,331
	ROW	6 / 204 (2,9 %)	2 / 101 (2,0 %)	1,485 [0,305; 7,229] 0,624		1,500 [0,297; 7,567] 0,623	-0,961 [-4,576; 2,654] 0,602
Rasse	Weiss	16 / 538 (3,0 %)	12 / 263 (4,6 %)	0,652 [0,313; 1,358] 0,253	0,8143	0,641 [0,299; 1,376] 0,254	1,589 [-1,376; 4,553] 0,294

Parameter	Subgruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
	Schwarz	4 / 127 (3,1 %)	2 / 75 (2,7 %)	1,181 [0,222; 6,294] 0,845		1,187 [0,212; 6,641] 0,845	-0,483 [-5,298; 4,332] 0,844
	Andere	0 / 29 (0,0 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	15 / 530 (2,8 %)	11 / 276 (4,0 %)	0,710 [0,331; 1,525] 0,380	0,9856	0,702 [0,318; 1,549] 0,381	1,155 [-1,601; 3,912] 0,411
	Nein	5 / 164 (3,0 %)	3 / 71 (4,2 %)	0,722 [0,177; 2,938] 0,649		0,713 [0,166; 3,067] 0,649	1,177 [-4,301; 6,654] 0,674

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
FAS = Full Analysis Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das FAS mit N = 1.041 Patienten.

4.3.1.3.2.2 <Morbidität> – RCT

4.3.1.3.2.2.1 <Endpunkt Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis> – RCT

Tabelle 4-120: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	0 / 43 (0,0 %)	0 / 14 (0,0 %)	n.a.	0,9794	n.a.	n.a.
	≥ 65 Jahre	1 / 31 (3,2 %)	0 / 10 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	0 / 44 (0,0 %)	0 / 14 (0,0 %)	n.a.	0,9793	n.a.	n.a.
	Weiblich	1 / 30 (3,3 %)	0 / 10 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Region	EU	1 / 66 (1,5 %)	0 / 21 (0,0 %)	n.a.	0,9826	n.a.	n.a.
	USA	0 / 8 (0,0 %)	0 / 3 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	1 / 70 (1,4 %)	0 / 23 (0,0 %)	n.a.	0,9901	n.a.	n.a.
	Schwarz	0 / 2 (0,0 %)	0 / 0 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 2 (0,0 %)	0 / 1 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	0 / 34 (0,0 %)	0 / 16 (0,0 %)	n.a.	0,9810	n.a.	n.a.
	Nein	1 / 40 (2,5 %)	0 / 8 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.
Kardiovaskuläre Ereignisse: Definition auf der Basis der „preferred terms" unter Verwendung von adaptierten SMQ Gruppen.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
OR = Odds Ratio ARR = Absolute Risikoreduktion FAS = Full Analysis Set KI = Konfidenzintervall Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014] Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das FAS mit N = 98 Patienten.							

Tabelle 4-121: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	15 / 501 (3,0 %)	3 / 241 (1,2 %)	2,405 [0,703; 8,229] 0,162	0,2255	2,449 [0,702; 8,540] 0,160	-1,749 [-3,818; 0,320] 0,097
	≥ 65 Jahre	4 / 193 (2,1 %)	3 / 106 (2,8 %)	0,732 [0,167; 3,211] 0,679		0,727 [0,160; 3,309] 0,680	0,758 [-3,035; 4,550] 0,695
Geschlecht	Männlich	9 / 383 (2,3 %)	3 / 219 (1,4 %)	1,715 [0,469; 6,270] 0,414	0,8126	1,733 [0,464; 6,469] 0,413	-0,980 [-3,162; 1,202] 0,379
	Weiblich	10 / 311 (3,2 %)	3 / 128 (2,3 %)	1,372 [0,384; 4,903] 0,627		1,384 [0,375; 5,115] 0,626	-0,872 [-4,189; 2,446] 0,607
Dialysetyp	HD	16 / 638 (2,5 %)	6 / 319 (1,9 %)	1,333 [0,527; 3,375] 0,544	0,9693	1,342 [0,520; 3,463] 0,543	-0,627 [-2,570; 1,316] 0,527
	PD	3 / 56 (5,4 %)	0 / 28 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	7 / 259 (2,7 %)	3 / 137 (2,2 %)	1,234 [0,324; 4,697] 0,758	0,6330	1,241 [0,316; 4,876] 0,757	-0,513 [-3,699; 2,673] 0,752
	Nein	12 / 435 (2,8 %)	3 / 210 (1,4 %)	1,931 [0,551; 6,770] 0,304		1,957 [0,546; 7,012] 0,302	-1,330 [-3,577; 0,917] 0,246
Region	EU	3 / 156 (1,9 %)	1 / 76 (1,3 %)	1,462 [0,155; 13,818] 0,741	0,9891	1,471 [0,150; 14,377] 0,740	-0,607 [-3,982; 2,767] 0,724
	USA	9 / 334 (2,7 %)	3 / 170 (1,8 %)	1,527 [0,419; 5,567] 0,521		1,542 [0,412; 5,770] 0,520	-0,930 [-3,592; 1,732] 0,494
	ROW	7 / 204 (3,4 %)	2 / 101 (2,0 %)	1,733 [0,367; 8,191] 0,488		1,759 [0,359; 8,624] 0,486	-1,451 [-5,192; 2,290] 0,447
Rasse	Weiss	16 / 538 (3,0 %)	5 / 263 (1,9 %)	1,564 [0,579; 4,224]	0,9766	1,582 [0,573; 4,365]	-1,073 [-3,287; 1,141]

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
				0,377		0,376	0,342
	Schwarz	2 / 127 (1,6 %)	1 / 75 (1,3 %)	1,181 [0,109; 12,805] 0,891		1,184 [0,106; 13,283] 0,891	-0,241 [-3,646; 3,163] 0,889
	Andere	1 / 29 (3,4 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	4 / 88 (4,5 %)	0 / 38 (0,0 %)	n.a.	0,9766	n.a.	n.a.
	Nicht Hispanisch oder Latino	15 / 606 (2,5 %)	6 / 309 (1,9 %)	1,275 [0,500; 3,253] 0,612		1,282 [0,492; 3,337] 0,611	-0,533 [-2,529; 1,462] 0,600
Begleit-medikation	Ja	10 / 370 (2,7 %)	4 / 187 (2,1 %)	1,264 [0,402; 3,975] 0,689	0,5616	1,271 [0,393; 4,107] 0,689	-0,564 [-3,247; 2,120] 0,681
	Nein	9 / 324 (2,8 %)	2 / 160 (1,3 %)	2,222 [0,486; 10,165] 0,303		2,257 [0,482; 10,571] 0,301	-1,528 [-4,037; 0,981] 0,233

Kardiovaskuläre Ereignisse: Definition auf der Basis der „preferred terms" unter Verwendung von adaptierten SMQ Gruppen.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
FAS = Full Analysis Set
KI = Konfidenzintervall
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das FAS mit N = 1.041 Patienten.

Tabelle 4-122: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	20 / 501 (4,0 %)	4 / 241 (1,7 %)	2,405 [0,831; 6,959] 0,105	0,1492	2,464 [0,833; 7,289] 0,103	-2,332 [-4,721; 0,057] 0,056
	≥ 65 Jahre	7 / 193 (3,6 %)	5 / 106 (4,7 %)	0,769 [0,250; 2,363] 0,646		0,760 [0,235; 2,457] 0,647	1,090 [-3,841; 6,021] 0,665
Geschlecht	Männlich	13 / 383 (3,4 %)	5 / 219 (2,3 %)	1,487 [0,537; 4,114] 0,445	0,9709	1,504 [0,529; 4,276] 0,444	-1,111 [-3,833; 1,611] 0,424
	Weiblich	14 / 311 (4,5 %)	4 / 128 (3,1 %)	1,441 [0,483; 4,293] 0,512		1,461 [0,472; 4,527] 0,511	-1,377 [-5,242; 2,488] 0,485
Dialysetyp	HD	23 / 638 (3,6 %)	9 / 319 (2,8 %)	1,278 [0,598; 2,729] 0,527	0,9758	1,288 [0,589; 2,817] 0,526	-0,784 [-3,143; 1,576] 0,515
	PD	4 / 56 (7,1 %)	0 / 28 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	7 / 259 (2,7 %)	4 / 137 (2,9 %)	0,926 [0,276; 3,107] 0,901	0,3498	0,924 [0,266; 3,212] 0,901	0,217 [-3,275; 3,709] 0,903
	Nein	20 / 435 (4,6 %)	5 / 210 (2,4 %)	1,931 [0,735; 5,074] 0,182		1,976 [0,731; 5,340] 0,179	-2,217 [-5,118; 0,684] 0,134
Region	EU	6 / 156 (3,8 %)	2 / 76 (2,6 %)	1,462 [0,302; 7,072] 0,637	0,9805	1,480 [0,292; 7,511] 0,636	-1,215 [-5,987; 3,557] 0,618
	USA	11 / 334 (3,3 %)	4 / 170 (15,3 %)	1,400 [0,452; 4,330] 0,560		1,413 [0,443; 4,506] 0,559	-0,940 [-3,958; 2,077] 0,541
	ROW	10 / 204 (4,9 %)	3 / 101 (3,0 %)	1,650 [0,464; 5,865] 0,439		1,684 [0,453; 6,259] 0,437	-1,932 [-6,462; 2,599] 0,403
Rasse	Weiss	23 / 538 (4,3 %)	7 / 263 (2,7 %)	1,606 [0,698; 3,695] 0,265	0,8347	1,633 [0,692; 3,857] 0,263	-1,613 [-4,248; 1,021] 0,230

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
	Schwarz	3 / 127 (2,4 %)	2 / 75 (2,7 %)	0,886 [0,151; 5,181] 0,893		0,883 [0,144; 5,409] 0,893	0,304 [-4,257; 4,866] 0,896
	Andere	1 / 29 (3,4 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	22 / 530 (4,2 %)	6 / 276 (2,2 %)	1,909 [0,783; 4,654] 0,155	0,2524	1,949 [0,781; 4,864] 0,153	-1,977 [-4,434; 0,479] 0,115
	Nein	5 / 164 (3,0 %)	3 / 71 (4,2 %)	0,722 [0,177; 2,938] 0,649		0,713 [0,166; 3,067] 0,649	1,177 [-4,301; 6,654] 0,674

Kardiovaskuläre Ereignisse: Definition auf der Basis der „preferred terms" unter Verwendung von adaptierten SMQ Gruppen.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
FAS = Full Analysis Set
KI = Konfidenzintervall
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das FAS mit N = 1.041 Patienten.

Tabelle 4-123: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit kardialen Störungen> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	1 / 43 (2,3 %)	0 / 14 (0,0 %)	n.a.	0,9976	n.a.	n.a.
	≥ 65 Jahre	2 / 31 (6,5 %)	0 / 10 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	0 / 44 (0,0 %)	0 / 14 (0,0 %)	n.a.	0,9761	n.a.	n.a.
	Weiblich	3 / 30 (10,0 %)	0 / 10 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Region	EU	3 / 66 (4,5 %)	0 / 21 (14,3 %)	n.a.	0,9796	n.a.	n.a.
	USA	0 / 8 (0,0 %)	0 / 3 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	3 / 70 (10,0 %)	4 / 23 (17,4 %)	n.a.	0,9829	n.a.	n.a.
	Schwarz	0 / 2 (0,0 %)	0 / 0 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 2 (0,0 %)	0 / 1 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	1 / 34 (2,9 %)	0 / 16 (0,0 %)	n.a.	0,9988	n.a.	n.a.
	Nein	2 / 40 (5,0 %)	0 / 8 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.
Kardiovaskuläre Ereignisse: Definition auf der Basis der „preferred terms" unter Verwendung von adaptierten SMQ Gruppen.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
FAS = Full Analysis Set

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
KI = Konfidenzintervall Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014. [Vifor Pharma 2014] Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das FAS mit N = 98 Patienten.							

Tabelle 4-124: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit kardialen Störungen> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	Sev-Karbonat	PA21 vs. Sevelamer -Karbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	46 / 501 (9,2 %)	18 / 241 (7,5 %)	1,229 [0,729; 2,074] 0,439	0,4133	1,253 [0,710; 2,210] 0,437	-1,713 [-6,065; 2,640] 0,441
	≥ 65 Jahre	24 / 193 (12,4 %)	15 / 106 (14,2 %)	0,879 [0,482; 1,601] 0,673		0,862 [0,431; 1,724] 0,674	1,716 [-7,004; 10,435] 0,700
Geschlecht	Männlich	35 / 383 (9,1 %)	22 / 219 (10,0 %)	0,910 [0,548; 1,510] 0,714	0,3822	0,901 [0,514; 1,578] 0,715	0,907 [-4,268; 6,083] 0,731
	Weiblich	35 / 311 (11,3 %)	11 / 128 (8,6 %)	1,310 [0,687; 2,497] 0,413		1,349 [0,662; 2,747] 0,410	-2,660 [-8,960; 3,640] 0,408
Dialysetyp	HD	66 / 638 (10,3 %)	30 / 319 (9,4 %)	1,100 [0,730; 1,658] 0,649	0,5101	1,112 [0,706; 1,751] 0,648	-0,940 [-5,130; 3,249] 0,660
	PD	4 / 56 (7,1 %)	3 / 28 (10,7 %)	0,667 [0,160; 2,776] 0,577		0,641 [0,133; 3,085] 0,579	3,571 [-10,428; 17,571] 0,617
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	26 / 259 (10,0 %)	12 / 137 (8,8 %)	1,146 [0,597; 2,200] 0,682	0,7650	1,162 [0,567; 2,383] 0,681	-1,279 [-7,560; 5,001] 0,690
	Nein	44 / 435 (10,1 %)	21 / 210 (10,0 %)	1,011 [0,618; 1,656] 0,964		1,013 [0,585; 1,752] 0,964	-0,115 [-5,333; 5,103] 0,966

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	Sev-Karbonat	PA21 vs. Sevelamer -Karbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Region	EU	11 / 156 (7,1 %)	7 / 76 (9,2 %)	0,766 [0,309; 1,896] 0,564	0,3698	0,748 [0,278; 2,013] 0,565	2,159 [-5,836; 10,154] 0,597
	USA	39 / 334 (11,7 %)	14 / 170 (8,2 %)	1,418 [0,792; 2,538] 0,240		1,473 [0,776; 2,796] 0,236	-3,441 [-9,102; 2,219] 0,233
	ROW	20 / 204 (9,8 %)	12 / 101 (11,9 %)	0,825 [0,420; 1,620] 0,577		0,806 [0,377; 1,722] 0,578	2,077 [-5,901; 10,055] 0,610
Rasse	Weiss	48 / 538 (8,9 %)	29 / 263 (11,0 %)	0,809 [0,523; 1,252] 0,342	0,1761	0,790 [0,486; 1,286] 0,343	2,105 [-2,636; 6,846] 0,384
	Schwarz	16 / 127 (12,6 %)	4 / 75 (5,3 %)	2,362 [0,820; 6,803] 0,111		2,559 [0,822; 7,963] 0,105	-7,265 [-15,354; 0,823] 0,078
	Andere	6 / 29 (20,7 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	9 / 88 (10,2 %)	1 / 38 (2,6 %)	3,886 0,510; 29,610] 0,190	0,1802	4,215 [0,515; 34,510] 0,180	-7,596 -16,037; 0,845] 0,078
	Nicht hispanisch o. Latino	61 / 606 (10,1 %)	32 / 309 (10,4 %)	0,972 [0,648; 1,458] 0,891		0,969 [0,617; 1,522] 0,891	0,290 [-4,098; 4,678] 0,897
Begleit-medikation	Ja	44 / 370 (11,9 %)	16 / 187 (8,6 %)	1,390 [0,806; 2,396] 0,236	0,1325	1,442 [0,791; 2,632] 0,232	-3,336 [-8,806; 2,134] 0,232
	Nein	26 / 324 (8,0 %)	17 / 160 (10,6 %)	0,755 [0,422; 1,351] 0,344		0,734 [0,386; 1,396] 0,346	2,600 [-3,318; 8,518] 0,389

Kardiovaskuläre Ereignisse: Definition auf der Basis der „preferred terms" unter Verwendung von adaptierten SMQ Gruppen.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	Sev-Karbonat	PA21 vs. Sevelamer -Karbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
OR = Odds Ratio ARR = Absolute Risikoreduktion FAS = Full Analysis Set KI = Konfidenzintervall Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014] Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das FAS mit N = 1.041 Patienten.							

Tabelle 4-125: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit kardialen Störungen> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	Sev-Karbonat	PA21 vs. Sevelamer -Karbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	58 / 501 (11,6 %)	27 / 241 (11,2 %)	1,033 [0,672; 1,589] 0,881	0,4151	1,038 [0,639; 1,685] 0,881	-0,374 [-5,544; 4,797] 0,887
	≥ 65 Jahre	35 / 193 (18,1 %)	24 / 106 (22,6 %)	0,801 [0,504; 1,272] 0,347		0,757 [0,422; 1,357] 0,350	4,507 [-6,363; 15,376] 0,416
Geschlecht	Männlich	50 / 383 (13,1 %)	33 / 219 (15,1 %)	0,866 [0,577; 1,302] 0,490	0,7042	0,846 [0,526; 1,361] 0,491	2,014 [-4,273; 8,301] 0,530
	Weiblich	43 / 311 (13,8 %)	18 / 128 (14,1 %)	0,983 [0,590; 1,638] 0,948		0,981 [0,542; 1,775] 0,948	0,236 [-7,463; 7,936] 0,952
Dialysetyp	HD	88 / 638 (13,8 %)	48 / 319 (15,0 %)	0,917 [0,662; 1,269] 0,600)	0,8993	0,903 [0,617; 1,322] 0,601)	1,254 [-3,887; 6,394] 0,633)
	PD	5 / 56 (8,9 %)	3 / 28 (10,7 %)	0,833 [0,214; 3,239] 0,792)		0,817 [0,181; 3,695] 0,793)	1,786 [-12,645; 16,216] 0,808)
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	35 / 259 (13,5 %)	22 / 137 (16,1 %)	0,842 [0,515; 1,376] 0,491	0,6730	0,817 [0,458; 1,457] 0,493	2,545 [-5,522; 10,612] 0,536
	Nein	58 / 435 (13,3 %)	29 / 210 (13,8 %)	0,966 [0,638; 1,461] 0,868		0,960 [0,594; 1,551] 0,868	0,476 [-5,610; 6,562] 0,878

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	Sev-Karbonat	PA21 vs. Sevelamer -Karbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Region	EU	18 / 156 (11,5 %)	8 / 76 (10,5 %)	1,096 [0,499; 2,407] 0,819	0,4652	1,109 [0,459; 2,678] 0,819	-1,012 [-10,046; 8,022] 0,826
	USA	52 / 334 (15,6 %)	26 / 170 (15,3 %)	1,018 [0,660; 1,570] 0,936		1,021 [0,612; 1,704] 0,936	-0,275 [-7,518; 6,969] 0,941
	ROW	23 / 204 (11,3 %)	17 / 101 (16,8 %)	0,670 [0,375; 1,196] 0,176		0,628 [0,319; 1,237] 0,179	5,557 [-3,676; 14,790] 0,238
Rasse	Weiss	68 / 538 (12,6 %)	44 / 263 (16,7 %)	0,755 [0,533; 1,071] 0,116	0,2424	0,720 [0,477; 1,087] 0,118	4,091 [-1,694; 9,875] 0,166
	Schwarz	19 / 127 (15,0 %)	7 / 75 (9,3 %)	1,603 [0,707; 3,633] 0,258		1,709 [0,682; 4,280] 0,253	-5,627 [-15,274; 4,019] 0,253
	Andere	6 / 29 (20,7 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	76 / 530 (14,3 %)	41 / 276 (14,9 %)	0,965 [0,680; 1,371] 0,844	0,5177	0,959 [0,636; 1,447] 0,844	0,515 [-5,059; 6,089] 0,856
	Nein	17 / 164 (10,4 %)	10 / 71 (14,1 %)	0,736 [0,355; 1,527] 0,410		0,705 [0,306; 1,628] 0,413	3,719 [-6,306; 13,743] 0,467

Kardiovaskuläre Ereignisse: Definition auf der Basis der „preferred terms" unter Verwendung von adaptierten SMQ Gruppen.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
FAS = Full Analysis Set
KI = Konfidenzintervall

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	Sev-Karbonat	PA21 vs. Sevelamer -Karbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das FAS mit N = 1.041 Patienten.							

Tabelle 4-126: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit vaskulären Störungen> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	2 / 43 (4,7 %)	3 / 14 (21,4 %)	0,217 [0,040; 1,170] 0,075	0,4398	0,179 [0,027; 1,207] 0,077	16,777 [-8,313; 41,868] 0,190
	≥ 65 Jahre	2 / 31 (6,5 %)	1 / 10 (10,0 %)	0,645 [0,065; 6,385] 0,708		0,621 [0,050; 7,670] 0,710	3,548 [-17,994; 25,091] 0,747
Geschlecht	Männlich	2 / 44 (4,5 %)	1 / 14 (7,1 %)	0,636 [0,062; 6,501] 0,703	0,4168	0,619 [0,052; 7,390] 0,705	2,597 [-12,754; 17,949] 0,740
	Weiblich	2 / 30 (6,7 %)	3 / 10 (30,0 %	0,222 [0,043; 1,145] 0,072		0,167 [0,023; 1,197] 0,075	23,333 [-11,849; 58,516] 0,194
Region	EU	4 / 66 (6,1 %)	3 / 21 (14,3 %)	0,424 [0,103; 1,745] 0,235	0,9694	0,387 [0,079; 1,891] 0,241	8,225 [-8,997; 25,447] 0,349
	USA	0 / 8 (0,0 %)	1 / 3 (33,3 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	4 / 70 (5,7 %)	4 / 23 (17,4 %)	0,329 [0,089; 1,210] 0,094	0,9975	0,288 [0,066; 1,261] 0,098	11,677 [-6,263; 29,617 0,202
	Schwarz	0 / 2 (0,0 %)	0 / 0 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 2 (0,0 %)	0 / 1 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	0 / 34 (0,0 %)	2 / 16 (12,5 %)	n.a.	0,9756	n.a.	n.a.
	Nein	4 / 40 (10,0 %)	2 / 8 (25,0 %)	0,400 [0,088; 1,826] 0,237		0,333 [0,050; 2,239] 0,258	15,000 [-21,007; 51,007] 0,414

In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.

Kardiovaskuläre Ereignisse: Definition auf der Basis der „preferred terms" unter Verwendung von adaptierten SMQ Gruppen.

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das FAS mit N = 98 Patienten.							
vs. = versus							
RR = relatives Risiko							
OR = Odds Ratio							
ARR = Absolute Risikoreduktion							
FAS = Full Analysis Set							
KI = Konfidenzintervall							
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-127: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit vaskulären Störungen> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	Sev-Karbonat	PA21 vs. Sevelamer -Karbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	71 / 501 (14,2 %)	31 / 241 (12,9 %)	1,102 [0,744; 1,632] 0,629	0,3233	1,119 [0,711; 1,760] 0,628	-1,309 [-6,909; 4,292] 0,647
	≥ 65 Jahre	24 / 193 (12,4 %)	17 / 106 (16,0 %)	0,775 [0,437; 1,377] 0,385		0,743 [0,380; 1,456] 0,387	3,603 [-5,501; 12,706] 0,438
Geschlecht	Männlich	43 / 383 (11,2 %)	38 / 219 (17,4 %)	0,647 [0,432; 0,969] 0,034	0,0017	0,602 [0,376; 0,966] 0,035	6,124 [-0,333; 12,582] 0,063
	Weiblich	52 / 311 (16,7 %)	10 / 128 (7,8 %)	2,140 [1,123; 4,078] 0,021		2,369 [1,164; 4,823] 0,017	-8,908 [-15,548; -2,267] 0,009
Dialysetyp	HD	90 / 638 (14,1 %)	45 / 319 (14,1 %)	1,000 [0,718; 1,393] 1,000	0,7993	1,000 [0,680; 1,471] 1,000	0,000 [-5,048; 5,048] 1,000
	PD	5 / 56 (8,9 %)	3 / 28 (10,7 %)	0,833 [0,214; 3,239] 0,792		0,817 [0,181; 3,695] 0,793	1,786 [-12,645; 16,216] 0,808
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	41 / 259 (15,8 %)	21 / 137 (15,3 %)	1,033 [0,637; 1,675] 0,896	0,8391	1,039 [0,586; 1,841] 0,896	-0,502 [-8,654; 7,651] 0,904
	Nein	54 / 435 (12,4 %)	27 / 210 (12,9 %)	0,966 [0,627; 1,487] 0,873		0,961 [0,586; 1,575] 0,874	0,443 [-5,429; 6,315] 0,882

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	Sev-Karbonat	PA21 vs. Sevelamer -Karbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Region	EU	19 / 156 (12,2 %)	16 / 76 (21,1 %)	0,579 [0,316; 1,060] 0,077	0,1120	0,520 [0,250; 1,080] 0,080	8,873 [-2,806; 20,552] 0,136
	USA	52 / 334 (15,6 %)	20 / 170 (11,8 %)	1,323 [0,818; 2,142] 0,254		1,383 [0,796; 2,403] 0,250	-3,804 [-10,474; 2,866] 0,264
	ROW	24 / 204 (11,8 %)	12 / 101 (11,9 %)	0,990 [0,517; 1,898] 0,976		0,989 [0,473; 2,069] 0,976	0,116 [-8,090; 8,323] 0,978
Rasse	Weiss	67 / 538 (12,5 %)	35 / 263 (13,3 %)	0,936 [0,639; 1,370] 0,733	0,7521	0,927 [0,598; 1,436] 0,733	0,854 [-4,468; 6,177] 0,753
	Schwarz	27 / 127 (21,3 %)	13 / 75 (17,3 %)	1,227 [0,675; 2,228] 0,503		1,288 [0,618; 2,682] 0,499	-3,927 [-16,299; 8,446] 0,534
	Andere	1 / 29 (3,4 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	13 / 88 (14,8 %)	2 / 38 (5,3 %)	2,807 [0,666; 11,838] 0,160	0,1237	3,120 [0,668; 14,566] 0,148	-9,510 [-20,358; 1,339] 0,086
	Nicht-Hispanisch o. Latino	82 / 606 (13,5 %)	46 / 309 (14,9 %)	0,909 [0,651; 1,269] 0,575		0,895 [0,606; 1,322] 0,576	1,355 [-3,849; 6,560] 0,610
Begleit-medikation	Ja	58 / 370 (15,7 %)	29 / 187 (15,5 %)	1,011 [0,671; 1,522] 0,959	0,8837	1,013 [0,624; 1,645] 0,959	-0,168 [-7,105; 6,770] 0,962
	Nein	37 / 324 (11,4 %)	19 / 160 (11,9 %)	0,962 [0,572; 1,617] 0,883		0,957 [0,531; 1,724] 0,883	0,455 [-6,029; 6,940] 0,891

Kardiovaskuläre Ereignisse: Definition auf der Basis der „preferred terms" unter Verwendung von adaptierten SMQ Gruppen.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	Sev-Karbonat	PA21 vs. Sevelamer -Karbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
OR = Odds Ratio ARR = Absolute Risikoreduktion FAS = Full Analysis Set KI = Konfidenzintervall Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014] Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das FAS mit N = 1.041 Patienten.							

Tabelle 4-128: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit vaskulären Störungen> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	Sev-Karbonat	PA21 vs. Sevelamer -Karbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	107 / 501 (21,4 %)	52 / 241 (21,6 %)	0,990 [0,738; 1,328] 0,946	0,1995	0,987 [0,679; 1,435] 0,946	0,219 [-6,906; 7,345] 0,952
	≥ 65 Jahre	42 / 193 (21,8 %)	32 / 106 (30,2 %)	0,721 [0,486; 1,069] 0,104		0,643 [0,376; 1,101] 0,108	8,427 [-3,931; 20,785] 0,181
Geschlecht	Männlich	80 / 383 (20,9 %)	60 / 219 (27,4 %)	0,762 [0,570; 1,020] 0,067	0,0845	0,700 [0,476; 1,029] 0,070	6,510 [-1,798; 14,817] 0,125
	Weiblich	69 / 311 (22,2 %)	24 / 128 (18,8 %)	1,183 [0,780; 1,794] 0,428		1,236 [0,736; 2,074] 0,424	-3,436 [-12,584; 5,711] 0,462
Dialysetyp	HD	138 / 638 (21,6 %)	79 / 319 (24,8 %)	0,873 [0,686; 1,112] 0,272)	0,6354	0,838 [0,611; 1,151] 0,275)	3,135 [-3,411; 9,680] 0,348)
	PD	11 / 56 (19,6 %)	5 / 28 (17,9 %)	1,100 [0,423; 2,858] 0,845)		1,124 [0,349; 3,625] 0,844)	-1,786 [-21,273; 17,701] 0,857)
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	63 / 259 (24,3 %)	39 / 137 (28,5 %)	0,854 [0,607; 1,202] 0,367	0,7219	0,808 [0,506; 1,289] 0,370	4,143 [-6,623; 14,908] 0,451
	Nein	86 / 435 (19,8 %)	45 / 210 (21,4 %)	0,923 [0,669; 1,272] 0,623		0,904 [0,602; 1,355] 0,624	1,658 [-5,869; 9,186] 0,666
Region	EU	33 / 156 (21,2 %)	21 / 76 (27,6 %)	0,766 [0,477; 1,229] 0,269	0,7433	0,703 [0,373; 1,323] 0,274	6,478 [-7,370; 20,325] 0,359
	USA	78 / 334 (23,4 %)	44 / 170 (25,9 %)	0,902 [0,655; 1,243] 0,529		0,873 [0,569; 1,337] 0,531	2,529 [-6,709; 11,767] 0,592
	ROW	38 / 204 (18,6 %)	19 / 101 (18,8 %)	0,990 [0,603; 1,627] 0,969		0,988 [0,536; 1,820] 0,969	0,184 [-10,142; 10,510] 0,972
Rasse	Weiss	109 / 538 (20,3 %)	61 / 263 (23,2 %)	0,874 [0,662; 1,152]	0,6333	0,841 [0,590; 1,200]	2,934 [-4,019; 9,887]

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	Sev-Karbonat	PA21 vs. Sevelamer -Karbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
				0,338		0,341	0,408
	Schwarz	33 / 127 (26,0 %)	22 / 75 (29,3 %)	0,886 [0,560; 1,400] 0,604		0,846 [0,448; 1,597] 0,606	3,349 [-11,778; 18,477] 0,664
	Andere	7 / 29 (24,1 %)	1 / 9 (11,1 %)	2,172 [0,307; 15,381] 0,437		2,545 [0,269; 24,057] 0,415	-13,027 [-41,205; 15,151] 0,365
Begleit-medikation	Ja	124 / 530 (23,4 %)	72 / 276 (26,1 %)	0,897 [0,698; 1,153] 0,396	0,9589	0,865 [0,619; 1,210] 0,398	2,691 [-4,608; 9,989] 0,470
	Nein	25 / 164 (15,2 %)	12 / 71 (16,9 %)	0,902 [0,481; 1,693] 0,748		0,884 [0,417; 1,877] 0,749	1,658 [-9,619; 12,934] 0,773

Kardiovaskuläre Ereignisse: Definition auf der Basis der „preferred terms" unter Verwendung von adaptierten SMQ Gruppen.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
FAS = Full Analysis Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das FAS mit N = 1.041 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

4.3.1.3.2.2.2 <Endpunkt Patienten mit Störungen des Nervensystems> – RCT

Tabelle 4-129: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Störungen des Nervensystems> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	1 / 43 (2,3 %)	1 / 14 (7,1 %)	0,326 [0,022; 4,871] 0,416	0,9781	0,310 [0,018; 5,302] 0,418	4,817 [-9,906; 19,540] 0,521
	≥ 65 Jahre	1 / 31 (3,2 %)	0 / 10 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	2 / 44 (4,5 %)	0 / 14 (0,0 %)	n.a.	0,9585	n.a.	n.a.
	Weiblich	0 / 30 (0,0%)	1 / 10 (10,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Region	EU	2 / 66 (3,0 %)	0 / 21 (0,0 %)	n.a.	0,9584	n.a.	n.a.
	USA	0 / 8 (0,0 %)	1 / 3 (33,3 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	2 / 70 (2,9 %)	1 / 23 (4,3 %)	0,657 [0,062; 6,917] 0,727	0,9991	0,647 [0,056; 7,484] 0,727	1,491 [-7,906; 10,887] 0,756
	Schwarz	0 / 2 (0,0 %)	0 / 0 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 2 (0,0 %)	0 / 1 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	1 / 34 (2,9 %)	0 / 16 (0,0 %)	n.a.	0,9695	n.a.	n.a.
	Nein	1 / 40 (2,5 %)	1 / 8 (12,5 %)	0,200 [0,014; 2,876] 0,237		0,179 [0,010; 3,217] 0,243	10,000 [-14,985; 34,985] 0,433

In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das FAS mit N = 98 Patienten.
vs. = versus
RR = relatives Risiko

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
OR = Odds Ratio ARR = Absolute Risikoreduktion FAS = Full Analysis Set KI = Konfidenzintervall Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-130: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Störungen des Nervensystems> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	45 / 501 (9,0 %)	28 / 241 (11,6 %)	0,773 [0,495; 1,208] 0,258	0,6855	0,751 [0,456; 1,236] 0,260	2,636 [-2,404; 7,677] 0,305
	≥ 65 Jahre	20 / 193 (10,4 %)	12 / 106 (11,3 %)	0,915 [0,466; 1,798] 0,797		0,906 [0,424; 1,933] 0,798	0,958 [-6,894; 8,810] 0,811
Geschlecht	Männlich	32 / 383 (8,4 %)	26 / 219 (11,9 %)	0,704 [0,431; 1,149] 0,160	0,4158	0,677 [0,392; 1,169] 0,161	3,517 [-1,887; 8,921] 0,202
	Weiblich	33 / 311 (10,6 %)	14 / 128 (10,9 %)	0,970 [0,538; 1,751] 0,920		0,967 [0,499; 1,874] 0,920	0,327 [-6,451; 7,104] 0,925
Dialysetyp	HD	62 / 638 (9,7 %)	37 / 319 (11,6 %)	0,838 [0,570; 1,230] 0,367	0,5293	0,820 [0,533; 1,263] 0,368	1,881 [-2,571; 6,333] 0,408
	PD	3 / 56 (5,4 %)	3 / 28 (10,7 %)	0,500 [0,108; 2,320] 0,376		0,472 [0,089; 2,504] 0,378	5,357 [-8,198; 18,912] 0,439
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	27 / 259 (10,4 %)	21 / 137 (15,3 %)	0,680 [0,400; 1,157] 0,155	0,3475	0,643 [0,349; 1,186] 0,157	4,904 [-2,741; 12,549] 0,209
	Nein	38 / 435 (8,7 %)	19 / 210 (9,0 %)	0,966 [0,571; 1,633] 0,896		0,962 [0,540; 1,714] 0,896	0,312 [-4,614; 5,238] 0,901
Region	EU	18 / 156 (11,5 %)	7 / 76 (9,2 %)	1,253 [0,547; 2,870] 0,594	0,5000	1,286 [0,513; 3,225] 0,592	-2,328 [-10,986; 6,330] 0,598
	USA	37 / 334 (11,1 %)	26 / 170 (15,3 %)	0,724 [0,454; 1,155] 0,175		0,690 [0,402; 1,184] 0,178	4,216 [-2,661; 11,094] 0,230
	ROW	10 / 204 (4,9 %)	7 / 101 (6,9 %)	0,707 [0,277; 1,803] 0,468		0,692 [0,255; 1,876] 0,469	2,029 [-3,937; 7,995] 0,505
Rasse	Weiss	41 / 538 (7,6 %)	26 / 263 (9,9 %)	0,771 [0,482; 1,232] 0,277	0,9990	0,752 [0,449; 1,259] 0,278	2,265 [-2,194; 6,724] 0,319

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
	Schwarz	19 / 127 (15,0 %)	14 / 75 (18,7 %)	0,801 [0,427; 1,503] 0,490		0,767 [0,359; 1,636] 0,492	3,706 [-8,162; 15,575] 0,541
	Andere	5 / 29 (17,2 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	7 / 88 (8,0 %)	4 / 38 (10,5 %)	0,756 [0,235; 2,430] 0,638	0,8991	0,735 [0,202; 2,674] 0,640	2,572 [-9,308; 14,452] 0,671
	Nicht-Hispanisch o. Latino	58 / 606 (9,6 %)	36 / 309 (11,7 %)	0,822 [0,555; 1,217] 0,326		0,803 [0,517; 1,247] 0,328	2,080 [-2,454; 6,613] 0,369
Begleit-medikation	Ja	42 / 370 (11,4 %)	27 / 187 (14,4 %)	0,786 [0,501; 1,233] 0,295	0,7719	0,759 [0,452; 1,275] 0,297	3,087 [-3,351; 9,525] 0,347
	Nein	23 / 324 (7,1 %)	13 / 160 (8,1 %)	0,874 [0,455; 1,679] 0,685		0,864 [0,426; 1,754] 0,686	1,026 [-4,258; 6,311] 0,703

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
FAS = Full Analysis Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das FAS mit N = 1.041 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-131: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Störungen des Nervensystems> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	72 / 501 (14,4 %)	42 / 241 (17,4 %)	0,825 [0,582; 1,168] 0,278	0,7246	0,795 [0,525; 1,205] 0,280	3,056 [-3,173; 9,285] 0,336
	≥ 65 Jahre	32 / 193 (16,6 %)	19 / 106 (17,9 %)	0,925 [0,552; 1,549] 0,767		0,910 [0,487; 1,700] 0,768	1,344 [-8,553; 11,242] 0,790
Geschlecht	Männlich	55 / 383 (14,4 %)	40 / 219 (18,3 %)	0,786 [0,542; 1,140] 0,205	0,5123	0,750 [0,480; 1,172] 0,207	3,905 [-2,910; 10,719] 0,261
	Weiblich	49 / 311 (15,8 %)	21 / 128 (16,4 %)	0,960 [0,601; 1,533] 0,865		0,953 [0,545; 1,666] 0,866	0,651 [-7,638; 8,939] 0,878
Dialysetyp	HD	95 / 638 (14,9 %)	58 / 319 (18,2 %)	0,819 [0,608; 1,103] 0,189	0,3360	0,787 [0,550; 1,127] 0,191	3,292 [-2,264; 8,847] 0,246
	PD	9 / 56 (16,1 %)	3 / 28 (10,7 %)	1,500 [0,440; 5,108] 0,517		1,596 [0,396; 6,431] 0,511	-5,357 [-21,396; 10,682] 0,513
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	46 / 259 (17,8 %)	29 / 137 (21,2 %)	0,839 [0,553; 1,272] 0,408	0,8617	0,804 [0,479; 1,352] 0,411	3,407 [-5,850; 12,665] 0,471
	Nein	58 / 435 (13,3 %)	32 / 210 (15,2 %)	0,875 [0,587; 1,304] 0,512		0,856 [0,536; 1,365] 0,513	1,905 [-4,392; 8,202] 0,553

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Region	EU	30 / 156 (29,5 %)	11 / 76 (14,5 %)	1,329 [0,705; 2,505] 0,380	0,2562	1,407 [0,663; 2,987] 0,374	-4,757 [-15,735; 6,221] 0,396
	USA	60 / 334 (18,0 %)	39 / 170 (22,9 %)	0,783 [0,547, 1,121] 0,181		0,736 [0,467; 1,158] 0,185	4,977 [-3,538; 13,492] 0,252
	ROW	14 / 204 (6,9 %)	11 / 101 (10,9 %)	0,630 [0,297; 1,338] 0,229		0,603 [0,263; 1,381] 0,231	4,028 [-3,344; 11,400] 0,284
Rasse	Weiss	74 / 538 (13,8 %)	43 / 263 (16,3 %)	0,841 [0,595; 1,189] 0,327	0,5972	0,816 [0,542; 1,228] 0,329	2,595 [-3,210; 8,401] 0,381
	Schwarz	23 / 127 (18,1 %)	17 / 75 (22,7 %)	0,799 [0,457; 1,396] 0,431		0,755 [0,373; 1,526] 0,433	4,556 [-8,516; 17,628] 0,494
	Andere	7 / 29 (24,1 %)	1 / 9 (11,1 %)	2,172 [0,307; 15,381] 0,437		2,545 [0,269; 24,057] 0,415	-13,027 [-41,205; 15,151] 0,365
Begleit-medikation	Ja	92 / 530 (17,4 %)	55 / 276 (19,9 %)	0,871 [0,645; 1,177] 0,368	0,9807	0,844 [0,582; 1,223] 0,370	2,569 [-3,781; 8,919] 0,428
	Nein	12 / 164 (7,3 %)	6 / 71 (8,5 %)	0,866 [0,338; 2,216] 0,764		0,855 [0,308; 2,377] 0,764	1,134 [-6,795; 9,062] 0,779

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar

vs. = versus

RR = relatives Risiko

OR = Odds Ratio

ARR = Absolute Risikoreduktion

FAS = Full Analysis Set

KI = Konfidenzintervall

Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das FAS mit N = 1.041 Patienten.

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

4.3.1.3.2.2.3 <Endpunkt Patienten mit symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Fraktur> – RCT

Tabelle 4-132: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Fraktur> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	0 / 43 (0,0 %)	0 / 14 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	≥ 65 Jahre	0 / 31 (0,0 %)	0 / 10 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	0 / 44 (0,0 %)	0 / 14 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Weiblich	0 / 30 (0,0 %)	0 / 10 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Region	EU	0 / 66 (0,0 %)	0 / 21 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	USA	0 / 8 (0,0 %)	0 / 3 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	0 / 70 (0,0 %)	0 / 23 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Schwarz	0 / 2 (0,0 %)	0 / 0 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 2 (0,0 %)	0 / 1 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	0 / 34 (0,0 %)	0 / 16 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Nein	0 / 40 (0,0 %)	0 / 8 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
FAS = Full Analysis Set

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
KI = Konfidenzintervall Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das FAS mit N = 98 Patienten. Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-133: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Fraktur> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	5 / 501 (1,0 %)	3 / 241 (1,2 %)	0,802 [0,193; 3,327] 0,761	0,3782	0,800 [0,190; 3,374] 0,761	0,247 [-1,411; 1,905] 0,770
	≥ 65 Jahre	3 / 193 (1,6 %)	5 / 106 (4,7 %)	0,330 [0,080; 1,352] 0,123		0,319 [0,075; 1,362] 0,123	3,163 [-1,331; 7,656] 0,168
Geschlecht	Männlich	4 / 383 (1,0 %)	3 / 219 (1,4 %)	0,762 [0,172; 3,375] 0,721	0,4000	0,760 [0,168; 3,427] 0,721	0,325 [-1,532; 2,183] 0,731
	Weiblich	4 / 311 (1,3 %)	5 / 128 (3,9 %)	0,329 [0,090; 1,206] 0,094		0,321 [0,085; 1,213] 0,094	2,620 [-1,028; 6,269] 0,159
Dialysetyp	HD	7 / 638 (1,1 %)	8 / 319 (2,5 %)	0,438 [0,160; 1,196] 0,107	0,9744	0,431 [0,155; 1,200] 0,107	1,411 [-0,508; 3,329] 0,150
	PD	1 / 56 (1,8 %)	0 / 28 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	3 / 259 (1,2 %)	3 / 137 (2,2 %)	0,529 [0,108; 2,586] 0,432	0,9285	0,523 [0,104; 2,629] 0,432	1,031 [-1,772; 3,835] 0,471
	Nein	5 / 435 (1,1 %)	5 / 210 (2,4 %)	0,483 [0,141; 1,649] 0,245		0,477 [0,136; 1,665] 0,246	1,232 [-1,086; 3,549] 0,298
Region	EU	1 / 156 (0,6 %)	0 / 76 (0,0 %)	n.a.	0,7528	n.a.	n.a.
	USA	5 / 334 (1,5 %)	7 / 170 (4,1 %)	0,364 [0,117; 1,128] 0,080		0,354 [0,111; 1,132] 0,080	2,621 [-0,700; 5,941] 0,122
	ROW	2 / 204 (1,0 %)	1 / 101 (1,0 %)	0,990 [0,091; 10,791] 0,994		0,990 [0,089; 11,050] 0,994	0,010 [-2,359; 2,379] 0,994
Rasse	Weiss	7 / 538 (1,3 %)	7 / 263 (2,7 %)	0,489 [0,173; 1,379] 0,176	0,9916	0,482 [0,167; 1,389] 0,177	1,360 [-0,834; 3,555] 0,224

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
	Schwarz	1 / 127 (0,8 %)	1 / 75 (1,3 %)	0,591 [0,037; 9,303] 0,708		0,587 [0,036; 9,530] 0,708	0,546 [-2,489; 3,581] 0,724
	Andere	0 / 29 (0,0 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	3 / 88 (3,4 %)	2 / 38 (5,3 %)	0,648 [0,113; 3,721] 0,626	0,7109	0,635 [0,102; 3,965] 0,627	1,854 [-6,397; 10,106] 0,660
	Nicht-Hispanisch o. Latino	5 / 606 (0,8 %)	6 / 309 (1,9 %)	0,425 [0,131; 1,381] 0,155		0,420 [0,127; 1,388] 0,155	1,117 [-0,597; 2,830] 0,202
Begleit-medikation	Ja	3 / 370 (0,8 %)	6 / 187 (3,2 %)	0,253 [0,064; 0,999] 0,050	0,1436	0,247 [0,061; 0,997] 0,050	2,398 [-0,329; 5,124] 0,085
	Nein	5 / 324 (1,5 %)	2 / 160 (1,3 %)	1,235 [0,242; 6,294] 0,800		1,238 [0,238; 6,453] 0,800	-0,293 [-2,491; 1,905] 0,794

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
FAS = Full Analysis Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das FAS mit N = 1.041 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-134: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Fraktur> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	11 / 501 (2,2 %)	3 / 241 (1,2 %)	1,764 [0,497; 6,264] 0,380	0,0515	1,781 [0,492; 6,444] 0,379	-0,951 [-2,866; 0,964] 0,331
	≥ 65 Jahre	4 / 193 (2,1 %)	7 / 106 (6,6 %)	0,314 [0,094; 1,048] 0,060		0,299 [0,086; 1,047] 0,059	4,531 [-0,766; 9,828] 0,094
Geschlecht	Männlich	7 / 383 (1,8 %)	5 / 219 (2,3 %)	0,801 [0,257; 2,492] 0,701	0,8051	0,797 [0,250; 2,541] 0,701	0,455 [-1,961; 2,872] 0,712
	Weiblich	8 / 311 (2,6 %)	5 / 128 (3,9 %)	0,659 [0,220; 1,975] 0,456		0,650 [0,208; 2,024] 0,457	1,334 [-2,526; 5,194] 0,498
Dialysetyp	HD	13 / 638 (2,0 %)	10 / 319 (3,1 %)	0,650 [0,288; 1,466] 0,299	0,9684	0,643 [0,279; 1,482] 0,300	1,097 [-1,139; 3,334] 0,336
	PD	2 / 56 (3,6 %)	0 / 28 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	5 / 259 (1,9 %)	5 / 137 (3,6 %)	0,529 [0,156; 1,796] 0,307	0,4656	0,520 [0,148; 1,827] 0,308	1,719 [-1,900; 5,338] 0,352
	Nein	10 / 435 (2,3 %)	5 / 210 (2,4 %)	0,966 [0,334; 2,789] 0,948		0,965 [0,326; 2,859] 0,948	0,082 [-2,445; 2,609] 0,949
Region	EU	4 / 156 (2,6 %)	1 / 76 (1,3 %)	1,949 [0,222; 17,137] 0,548	0,4224	1,974 [0,217; 17,968] 0,546	-1,248 [-4,849; 2,352] 0,497
	USA	8 / 334 (2,4 %)	8 / 170 (4,7 %)	0,509 [0,194; 1,333] 0,169		0,497 [0,183; 1,348] 0,170	2,311 [-1,348; 5,970] 0,216
	ROW	3 / 204 (1,5 %)	1 / 101 (1,0 %)	1,485 [0,156; 14,100] 0,730		1,493 [0,153; 14,532] 0,730	-0,480 [-3,037; 2,076] 0,713
Rasse	Weiss	14 / 538 (2,6 %)	9 / 263 (3,4 %)	0,760 [0,333; 1,734] 0,515	0,9860	0,754 [0,322; 1,765] 0,515	0,820 [-1,799; 3,438] 0,539

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
	Schwarz	1 / 127 (0,8 %)	1 / 75 (1,3 %)	0,591 [0,037; 9,303] 0,708		0,587 [0,036; 9,530] 0,708	0,546 [-2,489; 3,581] 0,724
	Andere	0 / 29 (0,0 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	14 / 530 (2,6 %)	10 / 276 (3,6 %)	0,729 [0,328; 1,620] 0,438	0,9719	0,722 [0,316; 1,647] 0,438	0,982 [-1,656; 3,619] 0,466
	Nein	1 / 164 (0,6 %)	0 / 71 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
FAS = Full Analysis Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das FAS mit N = 1.041 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

4.3.1.3.2.2.4 <Endpunkt Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie> – RCT

Tabelle 4-135: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	2 / 43 (4,7 %)	2 / 14 (14,3 %)	0,326 [0,050; 2,102] 0,238	0,9729	0,293 [0,037; 2,303] 0,243	9,635 [-11,187; 30,456] 0,364
	≥ 65 Jahre	1 / 31 (3,2 %)	0 / 10 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	2 / 44 (4,5 %)	1 / 14 (7,1 %)	0,636 [0,062; 6,501] 0,703	0,7211	0,619 [0,052; 7,390] 0,705	2,597 [-12,754; 17,949] 0,740
	Weiblich	1 / 30 (3,3 %)	1 / 10 (10,0 %)	0,333 [0,023; 4,851] 0,421		0,310 [0,018; 5,479] 0,424	6,667 [-13,993; 27,327] 0,527
Region	EU	3 / 66 (4,5 %)	1 / 21 (4,8 %)	0,955 [0,105; 8,695] 0,967	0,9698	0,952 [0,094; 9,676] 0,967	0,216 [-10,440; 10,873] 0,968
	USA	0 / 8 (0,0 %)	1 / 3 (33,3 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	3 / 70 (4,3%)	1 / 23 (4,3%)	0,986 [0,108; 9,018] 0,990	0,9995	0,985 [0,097; 9,962] 0,990	0,062 [-9,743; 9,867] 0,990
	Schwarz	0 / 2 (0,0 %)	0 / 0 (0,0 /)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 2 (0,0 %)	1 / 1 (100,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	2 / 34 (5,9 %)	2 / 16 (12,5 %)	0,471 [0,073; 3,046] 0,429	0,9771	0,438 [0,056; 3,426] 0,431	6,618 [-12,529; 25,764] 0,498
	Nein	1 / 40 (2,5 %)	0 / 8 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.
Hyperkalzämie: Definition auf der Basis der „preferred terms" unter Verwendung von adaptierten SMQ Gruppen
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
vs. = versus RR = relatives Risiko OR = Odds Ratio ARR = Absolute Risikoreduktion FAS = Full Analysis Set KI = Konfidenzintervall Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das FAS mit N = 98 Patienten. Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-136: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	17 / 501 (3,4 %)	5 / 241 (2,1 %)	1,636 [0,611; 4,381] 0,328	0,4665	1,658 [0,604; 4,548] 0,326	-1,319 [-3,749; 1,112] 0,288
	≥ 65 Jahre	7 / 193 (3,6 %)	1 / 106 (0,9 %)	3,845 [0,479; 30,831] 0,205		3,952 [0,480; 32,558] 0,202	-2,684 [-5,945; 0,578] 0,107
Geschlecht	Männlich	14 / 383 (3,7 %)	1 / 219 (0,5 %)	8,005 [1,060; 60,464] 0,044	0,0496	8,271 [1,080; 63,333] 0,042	-3,199 [-5,312; -1,085] 0,003
	Weiblich	10 / 311 (3,2 %)	5 / 128 (3,9 %)	0,823 [0,287; 2,361] 0,717		0,817 [0,274; 2,440] 0,718	0,691 [-3,271; 4,652] 0,733
Dialysetyp	HD	23 / 638 (3,6 %)	6 / 319 (1,9 %)	1,917 [0,788; 4,660] 0,151	0,9808	1,951 [0,786; 4,841] 0,149	-1,724 [-3,830; 0,382] 0,109
	PD	1 / 56 (1,8 %)	0 / 28 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	13 / 259 (5,0 %)	0 / 137 (0,0 %)	n.a.	0,9675	n.a.	n.a.
	Nein	11 / 435 (2,5 %)	6 / 210 (2,9 %)	0,885 [0,332; 2,361] 0,807		0,882 [0,322; 2,419] 0,807	0,328 [-2,403; 3,060] 0,814
Region	EU	6 / 156 (3,8 %)	1 / 76 (1,3 %)	2,923 [0,358; 23,851] 0,317	0,7428	3,000 [0,355; 25,373] 0,313	-2,530 [-6,546; 1,485] 0,217
	USA	10 / 334 (3,0 %)	2 / 170 (1,2 %)	2,545 [0,564; 11,485] 0,224		2,593 [0,562; 11,968] 0,222	-1,818 [-4,288; 0,653] 0,149
	ROW	8 / 204 (3,9 %)	3 / 101 (3,0 %)	1,320 [0,358; 4,870] 0,677		1,333 [0,346; 5,137] 0,676	-0,951 [-5,274; 3,371] 0,666
Rasse	Weiss	19 / 538 (3,5 %)	5 / 263 (1,9 %)	1,858 [0,701; 4,920] 0,213	0,9808	1,889 [0,697; 5,116] 0,211	-1,630 [-3,932; 0,671] 0,165
	Schwarz	4 / 127 (3,1 %)	1 / 75 (1,3 %)	2,362 [0,269; 20,744]		2,407 [0,264; 21,941]	-1,816 [-5,861; 2,228]

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
				0,438		0,436	0,379
	Andere	1 / 29 (3,4 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	4 / 88 (4,5 %)	0 / 38 (0,0 %)	n.a.	0,9754	n.a.	n.a.
	Nicht-Hispanisch o. Latino	20 / 606 (3,3 %)	6 / 309 (1,9 %)	1,700 [0,690; 4,189] 0,249		1,724 [0,685; 4,337] 0,248	-1,359 [-3,481; 0,764] 0,210
Begleit-medikation	Ja	13 / 370 (3,5 %)	4 / 187 (2,1 %)	1,643 [0,543; 4,968] 0,379	0,5978	1,666 [0,536; 5,182] 0,378	-1,374 [-4,210; 1,461] 0,342
	Nein	11 / 324 (3,4 %)	2 / 160 (1,3 %)	2,716 [0,609; 12,108] 0,190		2,776 [0,608; 12,678] 0,188	-2,145 [-4,796; 0,506] 0,113

Hyperkalzämie: Definition auf der Basis der „preferred terms" unter Verwendung von adaptierten SMQ Gruppen.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
FAS = Full Analysis Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das FAS mit N = 1.041 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-137: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	21 / 501 (4,2 %)	8 / 241 (3,3 %)	1,263 [0,568; 2,809] 0,568	0,7297	1,274 [0,556; 2,920] 0,567	-0,872 [-3,788; 2,044] 0,558
	≥ 65 Jahre	9 / 193 (4,7 %)	3 / 106 (2,8 %)	1,648 [0,456; 5,956] 0,446		1,679 [0,445; 6,342] 0,444	-1,833 [-6,253; 2,587] 0,416
Geschlecht	Männlich	16 / 383 (4,2 %)	2 / 219 (0,9 %)	4,574 [1,062; 19,708] 0,041	0,0204	4,730 [1,077; 20,770] 0,040	-3,264 [-5,671; -0,858] 0,008
	Weiblich	14 / 311 (4,5 %)	9 / 128 (7,0 %)	0,640 [0,284; 1,442] 0,282		0,623 [0,263; 1,479] 0,283	2,530 [-2,634; 7,693] 0,337
Dialysetyp	HD	27 / 638 (4,2 %)	10 / 319 (3,1 %)	1,350 [0,662; 2,754] 0,409	0,9275	1,365 [0,653; 2,857] 0,408	-1,097 [-3,612; 1,417] 0,392
	PD	3 / 56 (5,4 %)	1 / 28 (3,6 %)	1,500 [0,163; 13,773] 0,720		1,528 [0,152; 15,399] 0,719	-1,786 [-11,046; 7,474] 0,705
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	16 / 259 (6,2 %)	5 / 137 (3,6 %)	1,693 [0,634; 4,522] 0,294	0,5507	1,738 [0,623; 4,851] 0,291	-2,528 [-6,932; 1,876] 0,261
	Nein	14 / 435 (3,2 %)	6 / 210 (2,9 %)	1,126 [0,439; 2,890] 0,804		1,131 [0,428; 2,985] 0,804	-0,361 [-3,202; 2,479] 0,803
Region	EU	6 / 156 (3,8 %)	1 / 76 (1,3 %)	2,923 [0,358; 23,851] 0,317	0,6067	3,000 [0,355; 25,373] 0,313	-2,530 [-6,546; 1,485] 0,217
	USA	14 / 334 (4,2 %)	7 / 170 (4,1 %)	1,018 [0,419; 2,475] 0,969		1,019 [0,403; 2,573] 0,969	-0,074 [-3,832; 3,684] 0,969
	ROW	10 / 204 (4,9 %)	3 / 101 (3,0 %)	1.650 [0.464; 5.865] 0,439		1,684 [0,453; 6,259] 0,437	-1,932 [-6,462; 2,599] 0,403
Rasse	Weiss	22 / 538 (4,1 %)	6 / 263 (2,3 %)	1,792 [0,736; 4,367] 0,199	0,5372	1,826 [0,731; 4,560] 0,197	-1,808 [-4,308; 0,693] 0,156

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert**	**P-Wert der Inter-aktion**	**Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert**	**Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert**
	Schwarz	6 / 127 (4,7 %)	4 / 75 (5,3 %)	0,886 [0,258; 3,038] 0,847		0,880 [0,240; 3,225] 0,847	0,609 [-5,841; 7,059] 0,853
	Andere	2 / 29 (0,0 %)	1 / 9 (11,1 %)	0,621 [0,063; 6,074] 0,682		0,593 [0,047; 7,415] 0,685	4,215 [-19,568; 27.997] 0,728
Begleit-medikation	Ja	23 / 530 (4,3 %)	11 / 276 (4,0 %)	1,089 [0,539; 2,201] 0,813	0,9741	1,093 [0,525; 2,276] 0,812	-0,354 [-3,302; 2,594] 0,814
	Nein	7 / 164 (4,3 %)	0 / 71 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

Hyperkalzämie: Definition auf der Basis der „preferred terms" unter Verwendung von adaptierten SMQ Gruppen.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
FAS = Full Analysis Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das FAS mit N = 1.041 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-138: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie*> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	3 / 43 (7,0 %)	4 / 14 (28,6 %)	0,244 [0,062; 0,961] 0,044	0,9752	0,188 [0,036; 0,976] 0,047	21,595 [-7,497; 50,686] 0,146
	≥ 65 Jahre	2 / 31 (6,5 %)	0 / 10 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	3 / 44 (6,8 %)	2 / 14 (14,3 %)	0,477 [0,088; 2,574] 0,390	0,7668	0,439 [0,066; 2,939] 0,396	7,468 [-13,781; 28,716] 0,491
	Weiblich	2 / 30 (6,7 %)	2 / 10 (20,0 %)	0,333 [0,054; 2,067] 0,238		0,286 [0,035; 2,360] 0,245	13,333 [-15,884; 42,551] 0,371
Region	EU	5 / 66 (7,6 %)	3 / 21 (14,3 %)	0,530 [0,138; 2,034] 0,355	0,9785	0,492 [0,107; 2,260] 0,362	6,710 [-10,766; 24,186] 0,452
	USA	0 / 8 (0,0 %)	1 / 3 (33,3 %)	n.a		n.a	n.a
Rasse	Weiss	5 / 70 (7,1 %)	3 / 23 (91,3 %)	0,548 [0,142; 2,116] 0,383	0,9917	0,513 [0,113; 2,337] 0,388	5,901 [-10,132; 21,933] 0,471
	Schwarz	0 / 2 (0,0 %)	0 / 1 (0,0 %)	n.a		n.a	n.a
	Andere	0 / 2 (0,0 %)	1 / 1 (100,0 %)	n.a		n.a	n.a
Begleit-medikation	Ja	4 / 34 (11,8 %)	4 / 16 (25,0 %)	0,471 [0,135; 1,646] 0,238	0,9710	0,400 [0,086; 1,864] 0,243	13,235 [-13,841; 40,312] 0,338
	Nein	1 / 40 (2,5 %)	0 / 8 (0,0 %)	n.a.		n.a	n.a

In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.
*Hyperkalzämie: Serumkalziumspiegel zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen Studienbeginn und Studienende > 2,5 mmol / L (> 10,0 mg / dL)
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
RR = relatives Risiko OR = Odds Ratio ARR = Absolute Risikoreduktion FAS = Full Analysis Set KI = Konfidenzintervall Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das FAS mit N = 98 Patienten. Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-139: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie*> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	20 / 501 (4,0 %)	5 / 241 (2,1 %)	1,924 [0,731; 5,065] 0,185	0,6523	1,963 [0,728; 5,294] 0,183	-1,917 [-4,441; 0,606] 0,136
	≥ 65 Jahre	6 / 193 (3,1 %)	1 / 106 (0,9 %)	3,295 [0,402; 27,010] 0,267		3,369 [0,400; 28,362] 0,264	-2,165 [-5,265; 0,934] 0,171
Geschlecht	Männlich	13 / 3833,4 %)	2 / 219 (0,9 %)	3,717 [0,847; 16,318] 0,082	0,2806	3,812 [0,852; 17,053] 0,080	-2,481 [-4,718; -0,244] 0,030
	Weiblich	13 / 311 (4,2 %)	4 / 128 (3,1 %)	1,338 [0,445; 4,025] 0,605		1,352 [0,432; 4,229] 0,604	-1,055 [-4,868; 2,758] 0,588
Dialysetyp	HD	24 / 638 (3,8 %)	6 / 319 (1,9 %)	2,000 [0,826; 4,843] 0,125	0,9791	2,039 [0,825; 5,040] 0,123	-1,881 [-4,009; 0,247] 0,083
	PD	2 / 56 (3,6 %)	0 / 28 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	11 / 259 (4,2 %)	0 / 137 (0,0 %)	n.a.	0,9678	n.a.	n.a.
	Nein	15 / 435 (3,4 %)	6 / 210 (2,9 %)	1,207 [0,475; 3,066] 0,693		1,214 [0,464; 3,176] 0,692	-0,591 [-3,467; 2,285] 0,687
Region	EU	7 / 156 (4,5 %)	1 / 76 (1,3 %)	3,410 [0,427; 27,223] 0,247	0,5696	3,523 [0,426; 29,167] 0,243	-3,171 [-7,379; 1,036] 0,140
	USA	8 / 334 (2,4 %)	1 / 170 (0,6 %)	4,072 [0,513; 32,289] 0,184		4,147 [0,514; 33,434] 0,182	-1,807 [-3,828; 0,214] 0,080
	ROW	11 / 204 (5,4 %)	4 / 101 (4,0 %)	1,362 [0,445; 4,170] 0,589		1,382 [0,429; 4,454] 0,588	-1,432 [-6,453; 3,590] 0,576
Rasse	Weiss	23 / 538 (4,3 %)	6 / 263 (2,3 %)	1,874 [0,772; 4,546] 0,165	0,9980	1,913 [0,769; 4,756] 0,163	-1,994 [-4,521; 0,533] 0,122
	Schwarz	2 / 127 (1,6 %)	0 / 75 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
	Andere	1 / 29 (3,4 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	5 / 88 (5,7 %)	0 / 38 (0,0 %)	n.a.	0,9744	n.a.	n.a.
	Nicht-Hispanisch o. Latino	21 / 606 (3,5 %)	6 / 309 (1,9 %)	1,785 [0,728; 4,376] 0,206		1,813 [0,724; 4,539] 0,204	-1,524 [-3,671; 0,624] 0,164
Begleit-medikation	Ja	11 / 370 (3,0 %)	4 / 187 (2,1 %)	1,390 [0,449; 4,306] 0,568	0,2958	1,402 [0,440; 4,463] 0,568	-0,834 [-3,569; 1,901] 0,550
	Nein	15 / 324 (4,6 %)	2 / 160 (1,3 %)	3,704 [0,857; 15,999] 0,079		3,835 [0,866; 16,979] 0,077	-3,380 [-6,293; -0,466] 0,023

*Hyperkalzämie: Serumkalziumspiegel zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen Studienbeginn und Studienende > 2,75 mmol / L (> 11,0 mg / dL)
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
FAS = Full Analysis Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das FAS mit N = 1.041 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-140: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie*> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	22 / 501 (4,4 %)	9 / 241 (3,7 %)	1,176 [0,550; 2,515] 0,676	0,4742	1,184 [0,537; 2,612] 0,676	-0,657 [-3,710; 2,396] 0,673
	≥ 65 Jahre	8 / 193 (4,1 %)	2 / 106 (1,9 %)	2,197 [0,475; 10,158] 0,314		2,249 [0,469; 10,787] 0,311	-2,258 [-6,143; 1,626] 0,254
Geschlecht	Männlich	15 / 383 (3,9 %)	3 / 219 (1,4 %)	2,859 [0,837; 9,766] 0,094	0,0839	2,935 [0,840; 10,253] 0,092	-2,547 [-5,063; -0,030] 0,047
	Weiblich	15 / 311 (4,8 %)	8 / 128 (6,3 %)	0,772 [0,335; 1,775] 0,542		0,760 [0,314; 1,840] 0,543	1,427 [-3,545; 6,398] 0,574
Dialysetyp	HD	26 / 638 (4,1 %)	10 / 319 (3,1 %)	1,300 [0,635; 2,662] 0,473	0,7031	1,313 [0,625; 2,757] 0,472	-0,940 [-3,436; 1,555] 0,460
	PD	4 / 56 (7,1 %)	1 / 28 (3,6 %)	2,000 [0,234; 17,064] 0,526		2,077 [0,221; 19,511] 0,523	-3,571 [-13,471; 6,328] 0,480
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	14 / 259 (5,4 %)	4 / 137 (2,9 %)	1,851 [0,621; 5,516] 0,269	0,4649	1,900 [0,613; 5,888] 0,266	-2,486 [-6,511; 1,540] 0,226
	Nein	16 / 435 (3,7 %)	7 / 210 (3,3 %)	1,103 [0,461; 2,641] 0,825		1,107 [0,449; 2,734] 0,825	-0,345 [-3,402; 2,712] 0,825
Region	EU	7 / 156 (4,5 %)	1 / 76 (1,3 %)	3,410 [0,427; 27,223] 0,247	0,4276	3,523 [0,426; 29,167] 0,243	-3,171 [-7,379; 1,036] 0,140
	USA	10 / 334 (3,0 %)	6 / 170 (3,5 %)	0,848 [0,314; 2,295] 0,746		0,844 [0,301; 2,362] 0,746	0,535 [-2,844; 3,915] 0,756
	ROW	13 / 204 (6,4 %)	4 / 101 (4,0 %)	1,609 [0,538; 4,810] 0,395		1,651 [0,524; 5,197] 0,392	-2,412 [-7,614; 2,790] 0,363
Rasse	Weiss	25 / 538 (4,6 %)	7 / 263 (2,7 %)	1,746 [0,765; 3,984] 0,186	0,3981	1,782 [0,761; 4,176] 0,183	-1,985 [-4,670; 0,699] 0,147

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
	Schwarz	3 / 127 (2,4 %)	3 / 75 (4,0 %)	0,591 [0,122; 2,852] 0,512		0,581 [0,114; 2,953] 0,512	1,638 [-3,619; 6,894] 0,541
	Andere	2 / 29 (6,9 %)	1 / 9 (11,1 %)	0,621 [0,063; 6,074] 0,682		0,593 [0,047; 7,415] 0,685	4,215 [-19,568; 27,997] 0,728
Begleit-medikation	Ja	20 / 530 (3,8 %)	11 / 276 (4,0 %)	0,947 [0,460; 1,948] 0,882	0,9731	0,945 [0,446; 2,001] 0,882	0,212 [-2,666; 3,090] 0,885
	Nein	10 / 164 (6,1 %)	0 / 71 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

*Hyperkalzämie: Serumkalziumspiegel zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen Studienbeginn und Studienende > 2,75 mmol / L (> 11,0 mg / dL)
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
FAS = Full Analysis Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das FAS mit N = 1.041 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-141: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit anhaltender Hyperkalzämie**> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	5 / 501 (1,0 %)	1 / 241 (0,4 %)	2,405 [0,283; 20,474] 0,422	0,9702	2,419 [0,281; 20,823] 0,421	-0,583 [-1,777; 0,611] 0,339
	≥ 65 Jahre	0 / 193 (0,0 %)	1 / 106 (0,9 %)	0,000 [0,000;] 1,000		0,000 [0,000;] 1,000	n.a.
Geschlecht	Männlich	2 / 383 (0,5 %)	0 / 219 (0,0 %)	n.a.	0,9707	n.a.	n.a.
	Weiblich	3 / 311 (1,0 %)	2 / 128 (1,6 %)	0,617 [0,104; 3,651] 0,595		0,614 [0,101; 3,717] 0,595	0,598 [-1,827; 3,023] 0,629
Dialysetyp	HD	4 / 638 (0,6 %)	2 / 319 (0,6 %)	1,000 [0,184; 5,431] 1,000	0,9744	1,000 [0,182; 5,489] 1,000	0,000 [-1,064; 1,064] 1,000
	PD	1 / 56 (1,8 %)	0 / 28 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	3 / 259 (1,2 %)	0 / 137 (0,0 %)	n.a.	0,9748	n.a.	n.a.
	Nein	2 / 435 (0,5 %)	2 / 210 (1,0 %)	0,483 [0,068; 3,403] 0,465		0,480 [0,067; 3,434] 0,465	0,493 [-0,973; 1,958] 0,510
Region	EU	1 / 156 (0,6 %)	1 / 76 (1,3 %)	0,487 [0,031; 7,684] 0,609	0,9243	0,484 [0,030; 7,842] 0,609	0,675 [-2,194; 3,543] 0,645
	USA	2 / 334 (0,6 %)	1 / 170 (0,6 %)	1,018 [0,093; 11,147] 0,988		1,018 [0,092; 11,308] 0,988	-0,011 [-1,431; 1,410] 0,988
	ROW	2 / 204 (1,0 %)	0 / 101 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	4 / 538 (0,7 %)	2 / 263 (0,8 %)	0,978 [0,180; 5,304] 0,979	0,9998	0,978 [0,178; 5,371] 0,979	0,017 [-1,264; 1,298] 0,979
	Schwarz	0 / 127 (0,0 %)	0 / 75 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	1 / 29 (3,4 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Ethnizität	Hispanisch	2 / 88 (2,3 %)	0 / 38 (0,0 %)	n.a.	0,9755	n.a.	n.a.

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
	o. Latino						
	Nicht-Hispanisch o. Latino	3 / 606 (0,5 %)	2 / 309 (0,6 %)	0,765 [0,128; 4,553] 0,768		0,764 [0,127; 4,594] 0,768	0,152 [-0,905; 1,210] 0,778
Begleit-medikation	Ja	3 / 370 (0,8 %)	2 / 187 (1,1 %)	0,758 [0,128; 4,498] 0,760	0,9750	0,756 [0,125; 4,565] 0,761	0,259 [-1,485; 2,002] 0,771
	Nein	2 / 324 (0,6 %)	0 / 160 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

** anhaltende Hyperkalzämie: wenn zwei aufeinanderfolgende Proben einen Serumkalziumspiegel > 2,75 mmol / L (> 11,0 mg / dL) zeigen mit mindestens 6 Tage zwischen den beiden Proben lagen.

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar

vs. = versus

RR = relatives Risiko

OR = Odds Ratio

ARR = Absolute Risikoreduktion

FAS = Full Analysis Set

KI = Konfidenzintervall

Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das FAS mit N = 1.041 Patienten.

Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-142: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit anhaltender Hyperkalzämie**> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	5 / 501 (1,0 %)	1 / 241 (0,4 %)	2,405 [0,283; 20,474] 0,422	0,9702	2,419 [0,281; 20,823] 0,421	-0,583 [-1,777; 0,611] 0,339
	≥ 65 Jahre	0 / 193 (0,0 %)	1 / 106 (0,9 %)	0,000 1,000		0,000 1,000	n.a.
Geschlecht	Männlich	2 / 383 (0,5 %)	0 / 219 (0,0 %)	n.a.	0,9707	n.a.	n.a.
	Weiblich	3 / 311 (1,0 %)	2 / 128 (1,6 %)	0,617 [0,104; 3,651] 0,595		0,614 [0,101; 3,717] 0,595	0,598 [-1,827; 3,023] 0,629
Dialysetyp	HD	4 / 638 (0,6 %)	2 / 319 (0,6 %)	1,000 [0,184; 5,431] 1,000	0,9744	1,000 [0,182; 5,489] 1,000	0,000 [-1,064; 1,064] 1,000
	PD	1 / 56 (1,8 %)	0 / 28 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	3 / 259 (1,2 %)	0 / 137 (0,0 %)	n.a.	0,9748	n.a.	n.a.
	Nein	2 / 4350,5 %)	2 / 2101,0 %)	0,483 [0,068; 3,403] 0,465		0,480 [0,067; 3,434] 0,465	0,493 [-0,973; 1,958] 0,510
Region	EU	1 / 156 (0,6 %)	1 / 76 (1,3 %)	0,487 [0,031; 7,684] 0,609	0,9243	0,484 [0,030; 7,842] 0,609	0,675 [-2,194; 3,543] 0,645
	USA	2 / 334 (0,6 %)	1 / 170 (0,6 %)	1,018 [0,093; 11,147] 0,988		1,018 [0,092; 11,308] 0,988	-0,011 [-1,431; 1,410] 0,988
	ROW	2 / 204 (1,0 %)	0 / 101 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	4 / 538 (0,7 %)	2 / 263 (0,8 %)	0,978 [0,180; 5,304] 0,979	0,9998	0,978 [0,178; 5,371] 0,979	0,017 [-1,264; 1,298] 0,979
	Schwarz	0 / 127 (0,0 %)	0 / 75 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	1 / 29 (3,4 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Begleit-medikation	Ja	3 / 530 (0,6 %)	2 / 276 (0,7 %)	0,781 [0,131; 4,647] 0,786	0,9733	0,780 [0,130; 4,695] 0,786	0,159 [-1,033; 1,350] 0,794
	Nein	2 / 164 (1,2 %)	0 / 71 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

** anhaltende Hyperkalzämie: wenn zwei aufeinanderfolgende Proben einen Serumkalziumspiegel > 2,75 mmol / L (> 11,0 mg / dL) zeigen mit mindestens 6 Tage zwischen den beiden Proben lagen.

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar

vs. = versus

RR = relatives Risiko

OR = Odds Ratio

ARR = Absolute Risikoreduktion

FAS = Full Analysis Set

KI = Konfidenzintervall

Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das FAS mit N = 1.041 Patienten.

Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-143: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	2 / 45 (4,4 %)	2 / 16 (12,5 %)	0,356 [0,055; 2,319] 0,280	0,974	0,326 [0,042; 2,531] 0,283	8,056 [-10,331; 26,442] 0,390
	≥ 65 Jahre	1 / 31 (3,2 %)	0 / 10 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	2 / 46 (4,3 %)	1 / 15 (6,7 %)	0,652 [0,064; 6,694] 0,719	0,751	0,636 [0,054; 7,558] 0,720	2,319 [-12,070; 16,708] 0,752
	Weiblich	1 / 30 (3,3 %)	1 / 11 (9,1 %)	0,367 [0,025; 5,371] 0,464		0,345 [0,020; 6,042] 0,466	5,758 [-13,220; 24,735] 0,552
Region	EU	3 / 67 (4,5 %)	1 / 22 (4,5 %)	0,985 [0,108; 8,992] 0,989	0,970	0,984 [0,097; 9,979] 0,989	0,068 [-10,181; 10,317] 0,990
	USA	0 / 9 (0,0 %)	1 / 4 (25,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	3 / 72 (4,2 %)	1 / 25 (4,0 %)	1,042 [0,113; 9,562] 0,971	0,999	1,043 [0,104; 10,516] 0,971	-0,167 [-9,315; 8,982] 0,972
	Schwarz	0 / 2 (0,0 %)	0 / 0 (100,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 2 (0,0 %)	1 / 1 (100,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	2 / 36 (5,6 %)	2 / 17 (11,8 %)	0,472 [0,073; 3,074] 0,432	0,976	0,441 [0,057; 3,434] 0,434	6,209 [-11,822; 24,240] 0,500
	Nein	1 / 40 (2,5 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt. Hyperkalzämie: Definition auf der Basis der „preferred terms" unter Verwendung von adaptierten SMQ Gruppen n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar vs. = versus RR = relatives Risiko OR = Odds Ratio ARR = Absolute Risikoreduktion SAF = Safety Set KI = Konfidenzintervall Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 102 Patienten. Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-144: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	17 / 510 (3,3 %)	5 / 242 (2,1 %)	1,613 [0,602; 4,322] 0,341	0,470	1,634 [0,596; 4,484] 0,340	-1,267 [-3,674; 1,139] 0,302
	≥ 65 Jahre	7 / 197 (3,6 %)	1 / 106 (0,9 %)	3,766 [0,470; 30,208] 0,212		3,868 [0,470; 31,869] 0,209	-2,610 [-5,827; 0,607] 0,112
Geschlecht	Männlich	14 / 394 (3,6 %)	1 / 219 (0,5 %)	7,782 [1,030; 58,780] 0,047	0,053	8,032 [1,049; 61,495] 0,045	-3,097 [-5,162; -1,031] 0,003
	Weiblich	10 / 313 (3,2 %)	5 / 129 (3,9 %)	0,824 [0,287; 2,364] 0,719		0,818 [0,274; 2,443] 0,720	0,681 [-3,251; 4,613] 0,734
Dialysetyp	HD	23 / 650 (3,5 %)	6 / 319 (1,9 %)	1,881 [0,774; 4,574] 0,163	0,981	1,914 [0,771; 4,748] 0,162	-1,658 [-3,745; 0,430] 0,120
	PD	1 / 57 (1,8 %)	0 / 29 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	13 / 264 (4,9 %)	0 / 137 (0,0 %)	n.a.	0,968	n.a.	n.a.
	Nein	11 / 443 (2,5 %)	6 / 211 (2,8 %)	0,873 [0,327; 2,329] 0,787		0,870 [0,317; 2,385] 0,787	0,361 [-2,347; 3,068] 0,794
Region	EU	6 / 159 (3,8 %)	1 / 77 (1,3 %)	2,906 [0,356; 23,715] 0,319	0,751	2,980 [0,352; 25,200] 0,316	-2,475 [-6,424; 1,474] 0,219
	USA	10 / 343 (2,9 %)	2 / 170 (1,2 %)	2,478 [0,549; 11,184] 0,238		2,523 [0,547; 11,643] 0,236	-1,739 [-4,173; 0,695] 0,161
	ROW	8 / 205 (3,9 %)	3 / 101 (3,0 %)	1,314 [0,356; 4,847] 0,682		1,327 [0,344; 5,111] 0,681	-0,932 [-5,246; 3,382] 0,672
Rasse	Weiss	19 / 548 (3,5 %)	5 / 264 (1,9 %)	1,831 [0,691; 4,849] 0,224	0,982	1,860 [0,687; 5,039] 0,222	-1,573 [-3,851; 0,704] 0,176

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
	Schwarz	4 / 130 (3,1 %)	1 / 75 (1,3 %)	2,308 [0,263; 20,268] 0,451		2,349 [0,258; 21,415] 0,449	-1,744 [-5,734; 2,247] 0,392
	Andere	1 / 29 (3,4 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	4 / 90 (4,4 %)	0 / 38 (0,0 %)	n.a.	0,976	n.a.	n.a.
	Non-Hispanisch o.Latino	20 / 617 (3,2 %)	6 / 310 (1,9 %)	1,675 [0,680; 4,128] 0,263		1,697 [0,675; 4,271] 0,261	-1,306 [-3,408; 0,796] 0,223
Begleit-medikation	Ja	13 / 380 (3,4 %)	4 / 188 (2,1 %)	1,608 [0,532; 4,864] 0,400	0,589	1,629 [0,524; 5,067] 0,399	-1,293 [-4,087; 1,501] 0,364
	Nein	11 / 327 (3,4 %)	2 / 160 (1,3 %)	2,691 [0,604; 11,997] 0,194		2,750 [0,602; 12,557] 0,192	-2,114 [-4,751; 0,523] 0,116

Hyperkalzämie: Definition auf der Basis der „preferred terms" unter Verwendung von adaptierten SMQ Gruppen.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 1.055 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-145: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	21 / 510 (4,1 %)	8 / 242 (3,3 %)	1,246 [0,560; 2,772] 0,590	0,736	1,256 [0,548; 2,878] 0,590	-0,812 [-3,701; 2,078] 0,582
	≥ 65 Jahre	9 / 197 (4,6 %)	3 / 106 (2,8 %)	1,614 [0,447; 5,836] 0,465		1,644 [0,435; 6,206] 0,464	-1,738 [-6,116; 2,639] 0,436
Geschlecht	Männlich	16 / 394 (4,1 %)	2 / 219 (0,9 %)	4,447 [1,032; 19,160] 0,045	0,022	4,593 [1,046; 20,163] 0,043	-3,148 [-5,506; -0,789] 0,009
	Weiblich	14 / 313 (4,5 %)	9 / 129 (7,0 %)	0,641 [0,285; 1,444] 0,283		0,624 [0,263; 1,481] 0,285	2,504 [-2,621; 7,629] 0,338
Dialysetyp	HD	27 / 650 (4,2 %)	10 / 319 (3,1 %)	1,325 [0,649; 2,703] 0,439	0,904	1,339 [0,640; 2,802] 0,438	-1,019 [-3,515; 1,477] 0,424
	PD	3 / 57 (5,3 %)	1 / 29 (3,4 %)	1,526 [0,166; 14,033] 0,709		1,556 [0,155; 15,652] 0,708	-1,815 [-10,823; 7,193] 0,693
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	16 / 264 (6,1 %)	5 / 137 (3,6 %)	1,661 [0,622; 4,437] 0,312	0,557	1,703 [0,610; 4,752] 0,309	-2,411 [-6,776; 1,954] 0,279
	Nein	14 / 443 (3,2 %)	6 / 211 (2,8 %)	1,111 [0,433; 2,851] 0,826		1,115 [0,422; 2,943] 0,826	-0,317 [-3,130; 2,497] 0,825
Region	EU	6 / 159 (3,8 %)	1 / 77 (1,3 %)	2,906 [0,356; 23,715] 0,319	0,591	2,980 [0,352; 25,200] 0,316	-2,475 [-6,424; 1,474] 0,219
	USA	14 / 343 (4,1 %)	7 / 170 (4,1 %)	0,991 [0,408; 2,410] 0,985		0,991 [0,392; 2,503] 0,985	0,036 [-3,689; 3,761] 0,985
	ROW	10 / 205 (4,9 %)	3 / 101 (3,0 %)	1,642 [0,462; 5,836] 0,443		1,675 [0,451; 6,226] 0,441	-1,908 [-6,429; 2,613] 0,408
Rasse	Weiss	22 / 548 (4,0 %)	6 / 264 (2,3 %)	1,766 [0,725; 4,304]	0,536	1,798 [0,720; 4,490]	-1,742 [-4,216; 0,732]

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
				0,211		0,209	0,168
	Schwarz	6 / 130 (4,6 %)	4 / 75 (5,3 %)	0,865 [0,252; 2,969] 0,818		0,859 [0,234; 3,146] 0,818	0,718 [-5,682; 7,118] 0,826
	Andere	2 / 29 (6,9 %)	1 / 9 (11,1 %)	0,621 [0,063; 6,074] 0,682		0,593 [0,047; 7,415] 0,685	4,215 [-19,568; 27,997] 0,728
Begleit-medikation	Ja	23 / 540 (4,3 %)	11 / 277 (4,0 %)	1,073 [0,531; 2,168] 0,845	0,974	1,076 [0,517; 2,240] 0,845	-0,288 [-3,210; 2,634] 0,847
	Nein	7 / 167 (4,2 %)	0 / 71 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

Hyperkalzämie: Definition auf der Basis der „preferred terms" unter Verwendung von adaptierten SMQ Gruppen.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 1.055 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-146: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie**> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	3 / 45 (6,7 %)	4 / 16 (25,0 %)	0,267 [0,067; 1,064] 0,061	0,976	0,214 [0,042; 1,092] 0,064	18,333 [-7,301; 43,968] 0,161
	≥ 65 Jahre	2 / 31 (6,5 %)	0 / 10 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	3 / 46 (6,5 %)	2 / 15 (13,3 %)	0,489 [0,090; 2,655] 0,407	0,811	0,453 [0,068; 3,013] 0,413	6,812 [-13,086; 26,709] 0,502
	Weiblich	2 / 30 (6,7 %)	2 / 11 (18,2 %)	0,367 [0,059; 2,295] 0,284		0,321 [0,039; 2,622] 0,289	11,515 [-15,324; 38,354] 0,400
Region	EU	5 / 67 (7,5 %)	3 / 22 (13,6 %)	0,547 [0,142; 2,107] 0,381	0,978	0,511 [0,112; 2,337] 0,387	6,174 [-10,586; 22,934] 0,470
	USA	0 / 9 (0,0 %)	1 / 4 (25,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	5 / 72 (6,9 %)	3 / 25 (12,0 %)	0,579 [0,149; 2,248] 0,430	0,993	0,547 [0,121; 2,478] 0,434	5,056 [-9,825; 19,936] 0,505
	Schwarz	0 / 2 (0,0 %)	0 / 0 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 2 (0,0 %)	1 / 1 (100,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	2 / 36 (5,6 %)	2 / 17 (11,8 %)	0,472 [0,073; 3,074] 0,432	0,970	0,441 [0,057; 3,434] 0,434	6,209 [-11,822; 24,240] 0,500
	Nein	1 / 40 (2,5 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

**Hyperkalzämie basierend auf bestimmten Laborkriterien während der Behandlungszeit.
In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
RR = relatives Risiko OR = Odds Ratio ARR = Absolute Risikoreduktion SAF = Safety Set KI = Konfidenzintervall Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 102 Patienten. Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-147: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie**> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	20 / 510 (3,9 %)	5 / 242 (2,1 %)	1,898 [0,721; 4,997] 0,194	0,656	1,935 [0,717; 5,218] 0,192	-1,855 [-4,352; 0,641] 0,145
	≥ 65 Jahre	6 / 197 (3,0 %)	1 / 106 (0,9 %)	3,228 [0,394; 26,464] 0,275		3,298 [0,392; 27,766] 0,272	-2,102 [-5,161; 0,957] 0,178
Geschlecht	Männlich	13 / 394 (3,3 %)	2 / 219 (0,9 %)	3,613 [0,823; 15,864] 0,089	0,295	3,702 [0,828; 16,559] 0,087	-2,386 [-4,581; -0,191] 0,033
	Weiblich	13 / 313 (4,2 %)	4 / 129 (3,1 %)	1,339 [0,445; 4,031] 0,603		1,354 [0,433; 4,234] 0,602	-1,053 [-4,838; 2,733] 0,586
Dialysetyp	HD	24 / 650 (3,7 %)	6 / 319 (1,9 %)	1,963 [0,811; 4,754] 0,135	0,979	2,000 [0,809; 4,943] 0,133	-1,811 [-3,920; 0,297] 0,092
	PD	2 / 57 (3,5 %)	0 / 29 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	11 / 264 (4,2 %)	0 / 137 (0,0 %)	n.a.	0,968	n.a.	n.a.
	Nein	15 / 443 (3,4 %)	6 / 211 (2,8 %)	1,191 [0,469; 3,025] 0,714		1,197 [0,458; 3,131] 0,713	-0,542 [-3,391; 2,306] 0,709
Region	EU	7 / 159 (4,4 %)	1 / 77 (1,3 %)	3,390 [0,425; 27,068] 0,249	0,578	3,500 [0,423; 28,964] 0,245	-3,104 [-7,241; 1,033] 0,141
	USA	8 / 343 (2,3 %)	1 / 170 (0,6 %)	3,965 [0,500; 31,444] 0,192		4,036 [0,501; 32,534] 0,190	-1,744 [-3,729; 0,241] 0,085
	ROW	11 / 205 (5,4 %)	4 / 101 (4,0 %)	1,355 [0,442; 4,150] 0,595		1,375 [0,427; 4,430] 0,594	-1,405 [-6,417; 3,606] 0,583
Rasse	Weiss	23 / 548 (4,2 %)	6 / 264 (2,3 %)	1,847 [0,761; 4,481] 0,175	0,998	1,884 [0,758; 4,684] 0,173	-1,924 [-4,424; 0,575] 0,131

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
	Schwarz	2 / 130 (1,5 %)	0 / 75 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	1 / 29 (3,4 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	5 / 90 (5,6 %)	0 / 38 (0,0 %)	n.a.	0,975	n.a.	n.a.
	Non-Hispanisch o. Latino	21 / 617 (3,4 %)	6 / 310 (1,9 %)	1,759 [0,717; 4,312] 0,217		1,785 [0,713; 4,470] 0,216	-1,468 [-3,594; 0,657] 0,176
Begleit-medikation	Ja	11 / 380 (2,9 %)	4 / 188 (2,1 %)	1,361 [0,439; 4,216] 0,594	0,290	1,371 [0,431; 4,365] 0,593	-0,767 [-3,464; 1,930] 0,577
	Nein	15 / 327 (4,6 %)	2 / 160 (1,3 %)	3,670 [0,849; 15,853] 0,082		3,798 [0,858; 16,815] 0,079	-3,337 [-6,234; -0,441] 0,024

**Hyperkalzämie basierend auf bestimmten Laborkriterien zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen Studienbeginn und Studienende.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 1.055 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-148: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie**> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	22 / 510 (4,3 %)	9 / 242 (3,7 %)	1,160 [0,542; 2,481] 0,702	0,479	1,167 [0,529; 2,574] 0,702	-0,595 [-3,620; 2,431] 0,700
	≥ 65 Jahre	8 / 197 (4,1 %)	2 / 106 (1,9 %)	2,152 [0,465; 9,954] 0,327		2,201 [0,459; 10,557] 0,324	-2,174 [-6,016; 1,667] 0,267
Geschlecht	Männlich	15 / 394 (3,8 %)	3 / 219 (1,4 %)	2,779 [0,814; 9,494] 0,103	0,091	2,850 [0,816; 9,954] 0,101	-2,437 [-4,910; 0,036] 0,053
	Weiblich	15 / 313 (4,8 %)	8 / 129 (6,2 %)	0,773 [0,336; 1,778] 0,544		0,761 [0,315; 1,842] 0,545	1,409 [-3,525; 6,344] 0,576
Dialysetyp	HD	26 / 650 (4,0 %)	10 / 319 (3,1 %)	1,276 [0,623; 2,613] 0,505	0,680	1,287 [0,613; 2,704] 0,504	-0,865 [-3,343; 1,612] 0,494
	PD	4 / 57 (7,0 %)	1 / 29 (3,4 %)	2,035 [0,238; 17,388] 0,516		2,113 [0,225; 19,823] 0,512	-3,569 [-13,211; 6,073] 0,468
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	14 / 264 (5,3 %)	4 / 137 (2,9 %)	1,816 [0,610; 5,412] 0,284	0,470	1,862 [0,601; 5,769] 0,281	-2,383 [-6,371; 1,605] 0,241
	Nein	16 / 443 (3,6 %)	7 / 211 (3,3 %)	1,089 [0,455; 2,606] 0,849		1,092 [0,442; 2,696] 0,849	-0,294 [-3,323; 2,734] 0,849
Region	EU	7 / 159 (4,4 %)	1 / 77 (1,3 %)	3,390 [0,425; 27,068] 0,249	0,413	3,500 [0,423; 28,964] 0,245	-3,104 [-7,241; 1,033] 0,141
	USA	10 / 343 (2,9 %)	6 / 170 (3,5 %)	0,826 [0,305; 2,235] 0,707		0,821 [0,293; 2,297] 0,707	0,614 [-2,739; 3,967] 0,720
	ROW	13 / 205 (6,3 %)	4 / 101 (4,0 %)	1,601 [0,536; 4,786] 0,399		1,642 [0,521; 5,170] 0,397	-2,381 [-7,572; 2,810] 0,369
Rasse	Weiss	25 / 548 (4,6 %)	7 / 264 (2,7 %)	1,721 [0,754; 3,927] 0,197	0,397	1,755 [0,749; 4,111] 0,195	-1,911 [-4,567; 0,746] 0,159

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
	Schwarz	3 / 130 (2,3 %)	3 / 75 (4,0 %)	0,577 [0,119; 2,787] 0,494		0,567 [0,111; 2,883] 0,494	1,692 [-3,533; 6,918] 0,526
	Andere	2 / 29 (6,9 %)	1 / 9 (11,1 %)	0,621 [0,063; 6,074] 0,682		0,593 [0,047; 7,415] 0,685	4,215 [-19,568; 27,997] 0,728
Begleit-medikation	Ja	20 / 540 (3,7 %)	11 / 277 (4,0 %)	0,933 [0,453; 1,919] 0,850	0,973	0,930 [0,439; 1,970] 0,850	0,267 [-2,586; 3,121] 0,854
	Nein	10 / 167 (6,0 %)	0 / 71 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

**Hyperkalzämie basierend auf bestimmten Laborkriterien zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen Studienbeginn und Studienende.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 1.055 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-149: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit anhaltender Hyperkalzämie***> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	5 / 510 (1,0 %)	1 / 242 (0,4 %)	2,373 [0,279; 20,197] 0,429	0,970	2,386 [0,277; 20,536] 0,428	-0,567 [-1,748; 0,614] 0,347
	≥ 65 Jahre	0 / 197 (0,0 %)	1 / 106 (0,9 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	2 / 394 (0,5 %)	0 / 219 (0,0 %)	n.a.	0,971	n.a.	n.a.
	Weiblich	3 / 313 (1,0 %)	2 / 129 (1,6 %)	0,618 [0,105; 3,656] 0,596		0,615 [0,101; 3,722] 0,596	0,592 [-1,815; 2,999] 0,630
Dialysetyp	HD	4 / 650 (0,6 %)	2 / 319 (0,6 %)	0,982 [0,181; 5,331] 0,983	0,974	0,981 [0,179; 5,387] 0,983	0,012 [-1,046; 1,069] 0,983
	PD	1 / 57 (1,8 %)	0 / 29 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	3 / 264 (1,1 %)	0 / 137 (0,0 %)	n.a.	0,975	n.a.	n.a.
	Nein	2 / 443 (0,5 %)	2 / 211 (0,9 %)	0,476 [0,068; 3,358] 0,457		0,474 [0,066; 3,388] 0,457	0,496 [-0,959; 1,951] 0,504
Region	EU	1 / 159 (0,6 %)	1 / 77 (1,3 %)	0,484 [0,031; 7,639] 0,606	0,928	0,481 [0,030; 7,794] 0,607	0,670 [-2,158; 3,498] 0,643
	USA	2 / 343 (0,6 %)	1 / 170 (0,6 %)	0,991 [0,091; 10,855] 0,994		0,991 [0,089; 11,009] 0,994	0,005 [-1,403; 1,413] 0,994
	ROW	2 / 205 (1,0 %)	0 / 101 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	4 / 548 (0,7 %)	2 / 264 (0,8 %)	0,964 [0,178; 5,227] 0,966	1,000	0,963 [0,175; 5,293] 0,966	0,028 [-1,243; 1,298] 0,966
	Schwarz	0 / 130 (0,0 %)	0 / 75 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	1 / 29 (3,4 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Ethnizität	Hispanisch	2 / 90 (2,2 %)	0 / 38 (0,0 %)	n.a.	0,978	n.a.	n.a.

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
	o. Latino						
	Non-Hispanisch o. Latino	3 / 617 (0,5 %)	2 / 310 (0,6 %)	0,754 [0,127; 4,487] 0,756		0,752 [0,125; 4,527] 0,756	0,159 [-0,891; 1,209] 0,767
Begleit-medikation	Ja	3 / 380 (0,8 %)	2 / 188 (1,1 %)	0,742 [0,125; 4,403] 0,743	0,975	0,740 [0,123; 4,467] 0,743	0,274 [-1,450; 1,998] 0,755
	Nein	2 / 327 (0,6 %)	0 / 160 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

******* Anhaltende Hypo-/Hyperphosphatämie; Hyperkalzämie: wenn zwei aufeinanderfolgende Proben die Kriterien erfüllten und mindestens 6 Tage zwischen den beiden Proben lagen.

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar

vs. = versus

RR = relatives Risiko

OR = Odds Ratio

ARR = Absolute Risikoreduktion

SAF = Safety Set

KI = Konfidenzintervall

Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 1.055 Patienten.

Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-150: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit anhaltender Hyperkalzämie***> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	5 / 510 (1,0 %)	1 / 242 (0,4 %)	2,373 [0,279; 20,197] 0,429	0,970	2,386 [0,277; 20,536] 0,428	-0,567 [-1,748; 0,614] 0,347
	≥ 65 Jahre	0 / 197 (0,0 %)	1 / 106 (0,9 %)	0,000 1,000		0,000 1,000	n.a.
Geschlecht	Männlich	2 / 394 (0,5 %)	0 / 219 (0,0 %)	n.a.	0,971	n.a.	n.a.
	Weiblich	3 / 313 (1,0 %)	2 / 129 (1,6 %)	0,618 [0,105; 3,656] 0,596		0,615 [0,101; 3,722] 0,596	0,592 [-1,815; 2,999] 0,630
Dialysetyp	HD	4 / 650 (0,6 %)	2 / 319 (0,6 %)	0,982 [0,181; 5,331] 0,983	0,974	0,981 [0,179; 5,387] 0,983	0,012 [-1,046; 1,069] 0,983
	PD	1 / 57 (1,8 %)	0 / 29 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	3 / 264 (1,1 %)	0 / 137 (0,0 %)	n.a.	0,975	n.a.	n.a.
	Nein	2 / 443 (0,5 %)	2 / 211 (0,9 %)	0,476 [0,068; 3,358] 0,457		0,474 [0,066; 3,388] 0,457	0,496 [-0,959; 1,951] 0,504
Region	EU	1 / 159 (0,6 %)	1 / 77 (1,3 %)	0,484 [0,031; 7,639] 0,606	0,928	0,481 [0,030; 7,794] 0,607	0,670 [-2,158; 3,498] 0,643
	USA	2 / 343 (0,6 %)	1 / 170 (0,6 %)	0,991 [0,091; 10,855] 0,994		0,991 [0,089; 11,009] 0,994	0,005 [-1,403; 1,413] 0,994
	ROW	2 / 205 (1,0 %)	0 / 101 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	4 / 548 (0,7 %)	2 / 264 (0,8 %)	0,964 [0,178; 5,227] 0,966	1,000	0,963 [0,175; 5,293] 0,966	0,028 [-1,243; 1,298] 0,966
	Schwarz	0 / 130 (0,0 %)	0 / 75 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	1 / 29 (3,4 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Begleit-medikation	Ja	3 / 540 (0,6 %)	2 / 277 (0,7 %)	0,769 [0,129; 4,578] 0,773	0,973	0,768 [0,128; 4,624] 0,773	0,166 [-1,015; 1,348] 0,782
	Nein	2 / 167 (1,2 %)	0 / 71 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

******* Anhaltende Hypo-/Hyperphosphatämie; Hyperkalzämie: wenn zwei aufeinanderfolgende Proben die Kriterien erfüllten und mindestens 6 Tage zwischen den beiden Proben lagen.

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar

vs. = versus

RR = relatives Risiko

OR = Odds Ratio

ARR = Absolute Risikoreduktion

SAF = Safety Set

KI = Konfidenzintervall

Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 1.055 Patienten.

Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

4.3.1.3.2.2.5 <Endpunkt Patienten mit hyperkalzämischer Krise> – RCT

Tabelle 4-151: Subgruppenergebnisse für < Patienten mit hyperkalzämischer Krise> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Alters-gruppe	< 65 Jahre	0 / 43 (0,0 %)	0 / 14 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	≥ 65 Jahre	0 / 31 (0,0 %)	0 / 10 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	0 / 44 (0,0 %)	0 / 14 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Weiblich	0 / 30 (0,0 %)	0 / 10 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Region	EU	0 / 66 (0,0 %)	0 / 21 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	USA	0 / 8 (0,0 %)	0 / 3 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	0 / 70 (0,0 %)	0 / 23 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Schwarz	0 / 2 (0,0 %)	0 / 0 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 2 (0,0 %)	0 / 1 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	0 / 34 (0,0 %)	0 / 16 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Nein	0 / 40 (0,0 %)	0 / 8 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
FAS = Full Analysis Set

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
KI = Konfidenzintervall Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das FAS mit N = 98 Patienten. Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-152: Subgruppenergebnisse für < Patienten mit hyperkalzämischer Krise> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Alters-gruppe	< 65 Jahre	0 / 45 (0,0 %)	0 / 16 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	≥ 65 Jahre	0 / 31 (0,0 %)	0 / 10 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	0 / 46 (0,0 %)	0 / 15 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Weiblich	0 / 30 (0,0 %)	0 / 11 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Region	EU	0 / 67 (0,0 %)	0 / 22 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	USA	0 / 9 (0,0 %)	0 / 4 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	0 / 72 (0,0 %)	0 / 25 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Schwarz	0 / 2 (0,0 %)	0 / 0 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 2 (0,0 %)	0 / 1 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	0 / 36 (0,0 %)	0 / 17 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Nein	0 / 40 (0,0 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-153: Subgruppenergebnisse für < Patienten mit hyperkalzämischer Krise> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Alters-gruppe	< 65 Jahre	0 / 501 (0,0 %)	0 / 241 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	≥ 65 Jahre	0 / 193 (0,0 %)	0 / 106 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	0 / 383 (0,0 %)	0 / 219 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Weiblich	0 / 311 (0,0 %)	0 / 128 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Dialysetyp	HD	0 / 638 (0,0 %)	0 / 319 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	PD	0 / 56 (0,0 %)	0 / 28 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	0 / 259 (0,0 %)	0 / 137 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Nein	0 / 435 (0,0 %)	0 / 210 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Region	EU	0 / 156 (0,0 %)	0 / 76 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	USA	0 / 334 (0,0 %)	0 / 170 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	ROW	0 / 204 (0,0 %)	0 / 101 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	0 / 538 (0,0 %)	0 / 263 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Schwarz	0 / 127 (0,0 %)	0 / 75 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 29 (0,0 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	0 / 88 (0,0 %)	0 / 38 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Nicht-Hispanisch	0 / 606 (0,0 %)	0 / 309 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
	o. Latino						
Begleit-medikation	Ja	0 / 324 (0,0 %)	0 / 160 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Nein	0 / 370 (0,0 %)	0 / 187 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
FAS = Full Analysis Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das FAS mit N = 1.041 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-154: Subgruppenergebnisse für < Patienten mit hyperkalzämischer Krise> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Alters-gruppe	< 65 Jahre	0 / 510 (0,0 %)	0 / 242 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	≥ 65 Jahre	0 / 197 (0,0 %)	0 / 106 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	0 / 394 (0,0 %)	0 / 219 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Weiblich	0 / 313 (0,0 %)	0 / 129 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Dialysetyp	HD	0 / 650 (0,0 %)	0 / 319 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	PD	0 / 57 (0,0 %)	0 / 29 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	0 / 264 (0,0 %)	0 / 137 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Nein	0 / 443 (0,0 %)	0 / 211 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Region	EU	0 / 159 (0,0 %)	0 / 77 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	USA	0 / 343 (0,0 %)	0 / 170 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	ROW	0 / 205 (0,0 %)	0 / 101 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	0 / 548 (0,0 %)	0 / 264 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Schwarz	0 / 130 (0,0 %)	0 / 75 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 29 (0,0 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	0 / 90 (0,0 %)	0 / 38 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Nicht-Hispanisch o. Latino	0 / 617 (0,0 %)	0 / 310 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Begleit-medikation	Ja	0 / 380 (0,0 %)	0 / 188 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Nein	0 / 327 (0,0 %)	0 / 160 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 1.055 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-155: Subgruppenergebnisse für < Patienten mit hyperkalzämischer Krise> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Alters-gruppe	< 65 Jahre	1 / 501 (0,2 %)	0 / 241 (0,0 %)	n.a.	0,9805	n.a.	n.a.
	≥ 65 Jahre	0 / 193 (0,2 %)	0 / 106 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	0 / 383 (0,0 %)	0 / 219 (0,0 %)	n.a.	0,9767	n.a.	n.a.
	Weiblich	1 / 311 (0,3 %)	0 / 128 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Dialysetyp	HD	1 / 638 (0,2 %)	0 / 319 (0,0 %)	n.a.	0,9839	n.a.	n.a.
	PD	0 / 56 (5,4 %)	0 / 28 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	0 / 259 (0,0 %)	0 / 137 (0,0 %)	n.a.	0,9785	n.a.	n.a.
	Nein	1 / 435 (0,2 %)	0 / 210 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Region	EU	0 / 156 (0,0 %)	0 / 76 (0,0 %)	n.a.	0,9996	n.a.	n.a.
	USA	1 / 334 (0,3 %)	0 / 170 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	ROW	0 / 204 (0,0 %)	0 / 101 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	0 / 538 (0,0 %)	0 / 263 (0,0 %)	n.a.	0,9986	n.a.	n.a.
	Schwarz	1 / 127 (0,8 %)	0 / 75 (4,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 29 (0,0 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	1 / 530 (0,2 %)	0 / 276 (0,0 %)	n.a.	0,9828	n.a.	n.a.
	Nein	0 / 164 (0,0 %)	0 / 71 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das FAS mit N = 1.041 Patienten.							
vs. = versus							
RR = relatives Risiko							
OR = Odds Ratio							
ARR = Absolute Risikoreduktion							
FAS = Full Analysis Set							
KI = Konfidenzintervall							
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-156: Subgruppenergebnisse für < Patienten mit hyperkalzämischer Krise> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Alters-gruppe	< 65 Jahre	1 / 510 (0,2 %)	0 / 242 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	≥ 65 Jahre	0 / 197 (0,0 %)	0 / 106 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	0 / 394 (0,0 %)	0 / 219 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Weiblich	1 / 313 (0,3 %)	0 / 129 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Dialysetyp	HD	1 / 650 (0,5 %)	0 / 319(0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	PD	0 / 57(0,0 %)	0 / 29 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	0 / 264 (0,0 %)	0 / 137 (0,0 %)	n.a.	0,979	n.a.	n.a.
	Nein	1 / 443 (0,2 %)	0 / 211 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Region	EU	0 / 159 (0,0 %)	0 / 77 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	USA	1 / 343 (0,3 %)	0 / 170 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	ROW	0 / 205 (0,0 %)	0 / 101 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	0 / 548 (0,0 %)	0 / 264 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Schwarz	1 / 130 (0,8 %)	0 / 75 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 29 (0,0 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	1 / 540 (0,2 %)	0 / 277 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Nein	0 / 167 (0,0 %)	0 / 71 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
vs. = versus RR = relatives Risiko OR = Odds Ratio ARR = Absolute Risikoreduktion SAF = Safety Set KI = Konfidenzintervall Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

4.3.1.3.2.2.6 <Endpunkt Compliance> - RCT

Tabelle 4-157: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Compliance (70-120 %)> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Alters-gruppe	< 65 Jahre	423 / 501 (84,4 %)	189 / 241 (78,4 %)	1,077 [0,998; 1,162] 0,057	0,5759	1,492 [1,010; 2,205] 0,045	-6,008 [-19,783; 7,767] 0,393
	≥ 65 Jahre	151 / 193 (78,2 %)	79 / 106 (74,5 %)	1,050 [0,918; 1,200] 0,477		1,229 [0,706; 2,140] 0,467	-3,710 [-24,345; 16,925] 0,725
Geschlecht	Männlich	318 / 383 (83,0 %)	169 / 219 (77,2 %)	1,076 [0,988; 1,171] 0,092	0,8577	1,447 [0,958; 2,188] 0,079	-5,860 [-20,646; 8,927] 0,437
	Weiblich	256 / 311 (82,3 %)	99 / 128 (77,3 %)	1,064 [0,956; 1,184] 0,254		1,363 [0,822; 2,262] 0,230	-4,971 [-23,241; 13,299] 0,594
Dialysetyp	HD	522 / 638 (81,8 %)	247 / 319 (77,4 %)	1,057 [0,986; 1,133] 0,121	0,0874	1,312 [0,942; 1,826] 0,108	-4,389 [-16,326; 7,549] 0,471
	PD	52 / 56 (92,9 %)	21 / 28 (75,0 %)	1,238 [0,988; 1,552] 0,064		4,333 [1,147; 16,366] 0,031	-17,857 [-58,673; 22,959] 0,391
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	196 / 259 (75,7 %)	93 / 137 (67,9 %)	1,115 [0,975; 1,275] 0,113	0,7523	1,472 [0,932; 2,326] 0,098	-7,792 [-25,187; 9,603] 0,380
	Nein	378 / 435 (86,9 %)	175 / 210 (83,3 %)	1,043 [0,972; 1,119] 0,245		1,326 [0,839; 2,096] 0,226	-3,563 [-18,702; 11,575] 0,645

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Region	EU	143 / 156 (91,7 %)	66 / 76 (86,8 %)	1,056 [0,956; 1,166] 0,287	0,7187	1,667 [0,695; 3,996] 0,252	-4,825 [-30,606; 20,957] 0,714
	USA	234 / 334 (70,1 %)	104 / 170 (61,2 %)	1,145 [0,997; 1,316] 0,055		1,485 [1,008; 2,187] 0,045	-8,883 [-23,676; 5,909] 0,239
	ROW	197 / 204 (96,6 %)	98 / 101 (97,0 %)	0,995 [0,954; 1,039] 0,827		0,862 [0,218; 3,404] 0,832	0,461 [-23,010; 23,932] 0,969
Rasse	Weiss	468 / 538 (87,0 %)	225 / 263 (85,6 %)	1,017 [0,958; 1,079] 0,583	0,0772	1,129 [0,738; 1,728] 0,576	-1,438 [-15,115; 12,240] 0,837
	Schwarz	87 / 127 (68,5 %)	36 / 75 (48,0 %)	1,427 [1,097; 1,857] 0,008		2,356 [1,309; 4,241] 0,004	-20,504 [-41,789; 0,781] 0,059
	Andere	19 / 29 (65,5 %)	7 / 9 (77,8 %)	0,842 [0,544; 1,305] 0,443		0,543 [0,095; 3,118] 0,493	12,261 [-52,451; 76,973] 0,710
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	57 / 88 (64,8 %)	24 / 38 (63,2 %)	1,026 [0,769; 1,367] 0,863	0,4071	1,073 [0,486; 2,366] 0,862	-1,615 [-31,966; 28,737] 0,917
	Nicht-Hispanisch o. Latino	517 / 606 (85,3 %)	244 / 309 (79,0 %)	1,080 [1,011; 1,155] 0,022		1,547 [1,086; 2,205] 0,016	-6,349 [-18,688; 5,990] 0,313
Begleit-medikation	Ja	277 / 370 (74,9 %)	130 / 187 (69,5 %)	1,077 [0,963; 1,204] 0,194	0,4188	1,306 [0,884; 1,929] 0,180	-5,346 [-20,197; 9,504] 0,480
	Nein	297 / 324 (91,7 %)	138 / 160 (86,3 %)	1,063 [0,991; 1,140] 0,088		1,754 [0,964; 3,189] 0,066	-5,417 [-23,186; 12,353] 0,550

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
OR = Odds Ratio ARR = Absolute Risikoreduktion FAS = Full Analysis Set KI = Konfidenzintervall Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das FAS mit N = 1.041 Patienten. Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-158: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Compliance (70-120 %)> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Alters-gruppe	< 65 Jahre	423 / 501 (84,4 %)	195 / 241 (80,9 %)	1,043 [0,971; 1,121] 0,246	0,8217	1,279 [0,856; 1,912] 0,230	-3,518 [-17,436; 10,400] 0,620
	≥ 65 Jahre	153 / 193 (79,3 %)	81 / 106 (76,4 %)	1,037 [0,913; 1,179] 0,574		1,181 [0,669; 2,083] 0,567	-2,860 [-23,709; 17,990] 0,788
Geschlecht	Männlich	325 / 383 (84,9 %)	177 / 219 (80,8 %)	1,050 [0,972; 1,134] 0,216	0,8104	1,330 [0,859; 2,059] 0,202	-4,034 [-19,097; 11,028] 0,600
	Weiblich	251 / 311 (80,7 %)	99 / 128 (77,3 %)	1,043 [0,936; 1,163] 0,441		1,225 [0,743; 2,022] 0,426	-3,364 [-21,579; 14,852] 0,717
Dialysetyp	HD	524 / 638 (82,1 %)	254 / 319 (79,6 %)	1,031 [0,965; 1,102] 0,359	0,1230	1,176 [0,838; 1,652] 0,349	-2,508 [-14,563; 9,548] 0,683
	PD	52 / 56 (92,9 %)	22 / 28 (78,6 %)	1,182 [0,961; 1,453] 0,113		3,545 [0,910; 13,811] 0,068	-14,286 [-55,698; 27,126] 0,499
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	195 / 259 (75,3 %)	100 / 137 (73,0 %)	1,031 [0,912; 1,167] 0,623	0,5740	1,127 [0,704; 1,806] 0,618	-2,297 [-20,083; 15,489] 0,800
	Nein	381 / 435 (87,6 %)	176 / 210 (83,8 %)	1,045 [0,975; 1,120] 0,212		1,363 [0,856; 2,169] 0,192	-3,777 [-18,964; 11,411] 0,626
Region	EU	143 / 156 (91,7 %)	67 / 76 (88,2 %)	1,040 [0,946; 1,143] 0,421	0,8997	1,478 [0,602; 3,627] 0,394	-3,509 [-29,419; 22,401] 0,791
	USA	235 / 334 (70,4 %)	111 / 170 (65,3 %)	1,078 [0,946; 1,227] 0,259		1,262 [0,851; 1,870] 0,247	-5,065 [-20,180; 10,050] 0,511
	ROW	198 / 204 (97,1 %)	98 / 101 (97,0 %)	1,000 [0,959; 1,043] 0,989		1,010 [0,247; 4,125] 0,989	-0,029 [-23,520; 23,462] 0,998
Rasse	Weiss	470 / 538 (87,4 %)	225 / 263 (85.6 %)	1,021 [0,962; 1,083] 0,488	0,1164	1,167[0,761; 1,790] 0,478	-1,809 [-15,496; 11,878] 0,796

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
	Schwarz	89 / 127 (70,1 %)	43 / 75 (57,3 %)	1,222 [0,975; 1,532] 0,082		1,743 [0,962; 3,159] 0,067	-12,745 [-35,232; 9,741] 0,267
	Andere	17 / 29 (58,6 %)	8 / 9 (88,9 %)	0,659 [0,450; 0,967] 0,033		0,177 [0,019; 1,608] 0,124	30,268 [-37,338; 97,874] 0,380
Begleit-medikation	Ja	426 / 530 (80,4 %)	210 / 276 (76,1 %)	1,056 [0,977; 1,143] 0,170	0,4190	1,287 [0,907; 1,827] 0,157	-4,290 [-17,103; 8,522] 0,512
	Nein	150 / 164 (91,5 %)	66 / 71 (93,0 %)	0,984 [0,909; 1,065] 0,689		0,812 [0,281; 2,346] 0,700	1,494 [-25,286; 28,275] 0,913

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
FAS = Full Analysis Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das FAS mit N = 1.041 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

In der Studie PA-CL-03A wurde der Endpunkt Compliance 70-120 % nicht erhoben. Daher ist für diese Studie nur der Endpunkt Compliance 80-120 % dargestellt.

Tabelle 4-159: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Compliance (80-120 %)> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Alters-gruppe	< 65 Jahre	37 / 43 (86,0 %)	12 / 14 (85,7 %)	1,004 [0,785; 1,283] 0,975	0,9741	1,028 [0,183; 5,784] 0,975	-0,332 [-56,195; 55,530] 0,991
	≥ 65 Jahre	27 / 31 (87,1 %)	10 / 10 (100,0 %)	n.a.		n.a.	12,903 [-57,245; 83,051] 0,718
Geschlecht	Männlich	39 / 44 (88,6 %)	12 / 14 (85,7 %)	1,034 [0,815; 1,313] 0,783	0,9730	1,300 [0,223; 7,578] 0,771	-2,922 [-58,831; 52,986] 0,918
	Weiblich	25 / 30 (83,3 %)	10 / 10 (100,0 %)	n.a.		n.a.	16,667 [-53,394; 86,728] 0,641
Region	EU	59 / 66 (89,4 %)	19 / 21 (90,5 %)	0,988 [0,840; 1,161] 0,884	0,9762	0,887 [0,170; 4,640] 0,887	1,082 [-45,558; 47,723] 0,964
	USA	5 / 8 (62,5 %)	3 / 3 (100,0 %)	n.a.		n.a.	37,500 [-88,222; 163,222] 0,559
Rasse	Weiss	63 / 70 (90,0 %)	21 / 23 (91,3 %)	0,986 [0,850; 1,143] 0,849	0,9507	0,857 [0,165; 4,451] 0,854	1,304 [-43,627; 46,236] 0,955
	Schwarz	0 / 2 (0,0 %)	0 / 0 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	1 / 2 (50,0 %)	1 / 1 (100,0 %)	n.a.		n.a.	50,000 -169,131; 269,131] 0,655
Begleit-medikation	Ja	28 / 34 (82,4 %)	14 / 16 (87,5 %)	0,941 [0,739; 1,199] 0,623	0,9782	0,667 [0,119; 3,738] 0,645	5,147 [-49,910; 60,204] 0,855
	Nein	36 / 40 (90,0 %)	8 / 8 (100,0 %)	n.a.		n.a.	10,000 [-65,274; 85,274]

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
							0,795

In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
FAS = Full Analysis Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das FAS mit N = 98 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-160: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Compliance (80-120 %)> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Alters-gruppe	< 65 Jahre	379 / 501 (75,6 %)	170 / 241 (70,5 %)	1,072 [0,975; 1,180] 0,151	0,6376	1,297 [0,920; 1,830] 0,138	-5,109 [-18,165; 7,946] 0,443
	≥ 65 Jahre	134 / 193 (69,4 %)	71 / 106 (67,0 %)	1,037 [0,880; 1,220] 0,666		1,120 [0,674; 1,860] 0,663	-2,449 [-21,966; 17,069] 0,806
Geschlecht	Männlich	282 / 383 (73,6 %)	153 / 219 (69,9 %)	1,054 [0,948; 1,171] 0,330	0,7725	1,204 [0,834; 1,739] 0,321	-3,766 [-17,780; 10,248] 0,598
	Weiblich	231 / 311 (74,3 %)	88 / 128 (68,8 %)	1,080 [0,945; 1,235] 0,258		1,313 [0,835; 2,063] 0,238	-5,527 [-22,791; 11,738] 0,530
Dialysetyp	HD	465 / 638 (72,9 %)	222 / 319 (69,6 %)	1,047 [0,960; 1,142] 0,296	0,1253	1,174 [0,874; 1,578] 0,286	-3,292 [-14,591; 8,008] 0,568
	PD	48 / 56 (85,7 %)	19 / 28 (67,9 %)	1,263 [0,958; 1,665] 0,098		2,842 [0,955; 8,458] 0,060	-17,857 [-56,831; 21,116] 0,369
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	163 / 259 (62,9 %)	83 / 137 (60,6 %)	1,039 [0,881; 1,224] 0,650	0,4891	1,105 [0,722; 1,690] 0,647	-2,350 [-18,574; 13,874] 0,776
	Nein	350 / 435 (80,5 %)	158 / 210 (75,2 %)	1,069 [0,977; 1,171] 0,146		1,355 [0,915; 2,007] 0,129	-5,222 [-19,668; 9,224] 0,479
Region	EU	136 / 156 (87,2 %)	61 / 76 (80,3 %)	1,086 [0,957; 1,233] 0,201	0,6417	1,672 [0,802; 3,485] 0,170	-6,916 [-31,824; 17,991] 0,586
	USA	184 / 334 (55,1 %)	84 / 170 (49,4 %)	1,115 [0,931; 1,335] 0,237		1,256 [0,867; 1,818] 0,227	-5,678 [-18,907; 7,551] 0,400
	ROW	193 / 204 (94,6 %)	96 / 101 (95,0 %)	0,995 [0,942; 1,052] 0,869		0,914 [0,309; 2,705] 0,871	0,442 [-22,789; 23,672] 0,970
Rasse	Weiss	431 / 538 (80,1 %)	207 / 263 (78,7 %)	1,018 [0,944; 1,098] 0,647	0,2356	1,090 [0,758; 1,567] 0,643	-1,404 [-14,525; 11,717] 0,834

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
	Schwarz	66 / 127 (52,0 %)	28 / 75 (37,3 %)	1,392 [0,993; 1,951] 0,055		1,816 [1,014; 3,254] 0,045	-14,635 [-33,301; 4,031] 0,124
	Andere	16 / 29 (55,2 %)	6 / 9 (66,7 %)	0,828 [0,470; 1,458] 0,513		0,615 [0,128; 2,950] 0,544	11,494 [-48,308; 71,297] 0,706
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	46 / 88 (52,3 %)	21 / 38 (55,3 %)	0,946 [0,667; 1,341] 0,755	0,3105	0,887 [0,413; 1,904] 0,758	2,990 [-25,060; 31,041] 0,834
	Nicht-Hispanisch o. Latino	467 / 606 (77,1 %)	220 / 309 (71,2 %)	1,082 [0,996; 1,176] 0,062		1,359 [0,996; 1,854] 0,053	-5,865 [-17,585; 5,855] 0,327
Begleit-medikation	Ja	236 / 370 (63,8 %)	111 / 187 (59,4 %)	1,075 [0,933; 1,238] 0,318	0,7033	1,206 [0,841; 1,730] 0,309	-4,425 [-18,143; 9,292] 0,527
	Nein	277 / 324 (85,5 %)	130 / 160 (81,3 %)	1,052 [0,965; 1,148] 0,251		1,360 [0,822; 2,250] 0,231	-4,244 [-21,461; 12,974] 0,629

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
FAS = Full Analysis Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das FAS mit N = 1.041 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]]

Tabelle 4-161: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Compliance (80-120 %)> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Alters-gruppe	< 65 Jahre	385 / 501 (76,8 %)	165 / 241 (68,5 %)	1,122 [1,017; 1,238] 0,021	0,1444	1,529 [1,086; 2,152] 0,015	-8,382 [-21,345; 4,582] 0,205
	≥ 65 Jahre	135 / 193 (69,9 %)	75 / 106 (70,8 %)	0,989 [0,848; 1,152] 0,884		0,962 [0,572; 1,617] 0,884	0,807 [-19,084; 20,697] 0,937
Geschlecht	Männlich	289 / 383 (75,5 %)	156 / 219 (71,2 %)	1,059 [0,957; 1,173] 0,267	0,5053	1,242 [0,854; 1,804] 0,257	-4,224 [-18,388; 9,940] 0,559
	Weiblich	231 / 311 (74,3 %)	84 / 128 (65,6 %)	1,132 [0,983; 1,304] 0,086		1,513 [0,970; 2,359] 0,068	-8,652 [-25,643; 8,340] 0,318
Dialysetyp	HD	471 / 638 (73,8 %)	220 / 319 (69,0 %)	1,070 [0,981; 1,168] 0,125	0,1879	1,269 [0,944; 1,706] 0,114	-4,859 [-16,151; 6,433] 0,399
	PD	49 / 56 (87,5 %)	20 / 28 (71,4 %)	1,225 [0,950; 1,580] 0,118		2,800 [0,896; 8,754] 0,077	-16,071 [-55,823; 23,680] 0,428
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	166 / 259 (64,1 %)	82 / 137 (59,9 %)	1,071 [0,908; 1,262] 0,415	0,5359	1,197 [0,782; 1,832] 0,407	-4,239 [-20,453; 11,975] 0,608
	Nein	354 / 435 (81,4 %)	158 / 210 (75,2 %)	1,082 [0,989; 1,183] 0,086		1,438 [0,968; 2,136] 0,072	-6,141 [-20,615; 8,333] 0,406
Region	EU	137 / 156 (87,8 %)	61 / 76 (80,3 %)	1,094 [0,965; 1,241] 0,161	0,6894	1,773 [0,845; 3,721] 0,130	-7,557 [-32,496; 17,382] 0,553
	USA	189 / 334 (56,6 %)	83 / 170 (48,8 %)	1,159 [0,968; 1,388] 0,109		1,366 [0,943; 1,979] 0,099	-7,763 [-21,007; 5,481] 0,251
	ROW	194 / 204 (95,1 %)	96 / 101 (95,0 %)	1,001 [0,948; 1,056] 0,985		1,010 [0,336; 3,039] 0,985	-0,049 [-23,299; 23,202] 0,997
Rasse	Weiss	436 / 538 (81,0 %)	205 / 263 (77,9 %)	1,040 [0,963; 1,122] 0,317	0,3101	1,209 [0,842; 1,738] 0,304	-3,094 [-16,198; 10,010] 0,644

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
	Schwarz	68 / 127 (53,5 %)	29 / 75 (38,7 %)	1,385 [0,998; 1,922] 0,052		1,828 [1,023; 3,268](0,042	-14,877 [-33,850; 4,097] 0,124
	Andere	16 / 29 (55,2 %)	6 / 9 (66,7%)	0,828 [0,470; 1,458] 0,513		0,615 [0,128; 2,950] 0,544	11,494 [-48,308; 71,297] 0,706
Begleit-medikation	Ja	378 / 530 (71,3 %)	178 / 276 (64,5 %)	1,106 [0,998; 1,226] 0,055	0,4019	1,369 [1,004; 1,867] 0,047	-6,828 [-18,722; 5,066] 0,261
	Nein	142 / 164 (86,6 %)	62 / 71 (87,3 %)	0,992 [0,891; 1,104] 0,877		0,937 [0,408; 2,151] 0,878	0,739 [-25,248; 26,725] 0,956

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar

vs. = versus

RR = relatives Risiko

OR = Odds Ratio

ARR = Absolute Risikoreduktion

FAS = Full Analysis Set

KI = Konfidenzintervall

Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das FAS mit N = 1.041 Patienten.

Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

4.3.1.3.2.2.7 <Endpunkt Veränderungen im Serumphosphatspiegel> – RCT

Tabelle 4-162: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Veränderungen im Serumphosphatspiegel> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21				Sevelarmer HCl				PA21 vs. Sev HCl			p-Wert der Inter-aktion
		n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durchschnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)	n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD))	Durch-schnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)	Durch-schnitt[a]	Standard fehler[b]	p-Wert[c]	
Veränderung im Serumphosphatspiegel in mmol / L, durchschnittliche Veränderung gegenüber Baseline gemessen in Woche 7													
Alters-gruppe	< 65 Jahre	43	2,16 (0,462)	1,69 (0,583)	-0,48 (0,543)	14	2,29 (0,636)	1,94 (0,589)	-0,35 (0,507)	-0,13	0,165	0,445	0,637
	≥ 65 Jahre	31	2,16 (0,432)	1,56 (0,448)	-0,61 (0,477)	10	2,17 (0,309)	1,85 (0,261)	-0,33 (0,338)	-0,28	0,163	0,095	
Ge-schlecht	Männlich	44	2,13 (0,471)	1,64 (0,582)	-0,49 (0,561)	14	2,05 (0,394)	1,86 (0,400)	-0,19 (0,363)	-0,30	0,160	0,068	0,644
	Weiblich	30	2,22 (0,410)	1,62 (0,455)	-0,60 (0,447)	10	2,51 (0,575)	1,95 (0,582)	-0,55 (0,459)	-0,04	0,164	0,795	
Region	EU	66	2,17 (0,452)	1,60 (0,525)	-0,56 (0,504)	21	2,22 (0,547)	1,85 (0,467)	-0,37 (0,416)	-0,19	0,121	0,121	0,846
	USA	8	2,14 (0,429)	1,87 (0,563)	-0,27 (0,584)	3	2,40 (0,238)	2,28 (0,392)	-0,12 (0,609)	-0,15	0,399	0,708	
Rasse	Weiss	70	2,17 (0,444)	1,62 (0,525)	-0,55 (0,507)	23	2,25 (0,530)	1,87 (0,452)	-0,38 (0,398)	-0,17	0,116	0,150	0,089
	Schwarz	2	2,30 (0,870)	2,31 (0,071)	0,02 (0,940)	0	0	0	0	0	0	0	
	Andere	2	1,92 (0,255)	1,47 (0,750)	-0,45 (0,495)	1	2,13 ()	2,71 ()	0,58 ()	-1,03	0,606	0,339	
Begleit-medikation	Ja	34	2,23 (0,484)	1,81 (0,522)	-0,42 (0,507)	16	2,18 (0,627)	1,91 (0,553)	-0,27 (0,496)	-0,15	0,153	0,336	0,497
	Nein	40	2,11 (0,410)	1,48 (0,498)	-0,62 (0,514)	8	2,36 (0,135)	1,89 (0,291)	-0,47 (0,257)	-0,15	0,187	0,427	
Veränderung im Serumphosphatspiegel in mg / dL, durchschnittliche Veränderung gegenüber Baseline gemessen in Woche 7													
Alters-gruppe	< 65 Jahre	43	6,70 (1,431)	5,22 (1,805)	-1,48 (1,681)	14	7,09 (1,968)	6,00 (1,824)	-1,09 (1,569)	-0,39	0,509	0,445	0,637
	≥ 65	31	6,69 (1,338)	4,82 (1,387)	-1,87 (1,478)	10	6,73 (0,956)	5,72 (0,809)	-1,01 (1,046)	-0,86	0,506	0,095	

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21				Sevelarmer HCl				PA21 vs. Sev HCl			p-Wert der Inter-aktion
		n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durchschnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)	n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD))	Durch-schnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)	Durch-schnitt[a]	Standard fehler[b]	p-Wert[c]	
	Jahre												
Ge-schlecht	Männlich	44	6,58 (1,459)	5,07 (1,803)	-1,51 (1,736)	14	6,36 (1,220)	5,77 (1,237)	-0,59 (1,123)	-0,92	0,496	0,068	0,644
	Weiblich	30	6,86 (1,271)	5,02 (1,409)	-1,84 (1,383)	10	7,76 (1,780)	6,05 (1,802)	-1,71 (1,420)	-0,13	0,508	0,795	
Region	EU	66	6,71 (1,399)	4,96 (1,624)	-1,74 (1,561)	21	6,87 (1,694)	5,72 (1,447)	-1,15 (1,286)	-0,59	0,376	0,121	0,846
	USA	8	6,61 (1,328)	5,77 (1,744)	-0,84 (1,808)	3	7,43 (0,737)	7,07 (1,213)	-0,36 (1,886)	-0,48	1,236	0,708	
Rasse	Weiss	70	6,71 (1,374)	5,01 (1,626)	-1,70 (1,570)	23	6,96 (1,640)	5,78 (1,399)	-1,18 (1,232)	-0,52	0,359	0,150	0,089
	Schwarz	2	7,11 (2,693)	7,15 (0,219)	0,05 (2,912)	0	0	0	0	0	0	0	
	Andere	2	5,94 (0,788)	4,55 (2,321)	-1,39 (1,532)	1	6,59 ()	8,39 ()	1,80 ()	-3,19	1,877	0,339	
Begleit-medikation	Ja	34	6,90 (1,498)	5,59 (1,617)	-1,31 (1,570)	16	6,76 (1,940)	5,91 (1,711)	-0,85 (1,537)	-0,46	0,473	0,336	0,497
	Nein	40	6,52 (1,271)	4,59 (1,541)	-1,93 (1,590)	8	7,31 (0,419)	5,84 (0,900)	-1,47 (0,795)	-0,46	0,580	0,427	

a: Unterschied (PA21 – Sevelamer) in der durchschnittlichen Veränderung bei Studienende im Vergleich zu Baseline

b: Standardfehler des Unterschieds in der durchschnittlichen Veränderung bei Studienende im Vergleich zu Baseline

c: P-Wert für den Unterschied in der durchschnittlichen Veränderung bei Studienende im Vergleich zu Baseline

In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten

SD = Standardabweichung

vs. = versus

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21				Sevelarmer HCl				PA21 vs. Sev HCl			p-Wert der Inter-aktion
		n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durchschnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)	n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD))	Durch-schnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)	Durch-schnitt[a]	Standard fehler[b]	p-Wert[c]	
FAS = Full Analysis Set Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das FAS mit N = 98 Patienten. Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]													

Tabelle 4-163: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Veränderungen im Serumphosphatspiegel> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21				Sevelamerkarbonat				PA21 vs. SevCa			p-Wert der Inter-aktion
		n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durch-schnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)	n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durch-schnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)	Durch-schnitt[a]	Standard fehler[b]	p-Wert[c]	
Veränderung im Serumphosphatspiegel in mmol / L, durchschnittliche Veränderung gegenüber Baseline gemessen in Woche 24													
Alters-gruppe	< 65 Jahre	501	2,55 (0,594)	1,85 (0,541)	-0,69 (0,694)	241	2,47 (0,618)	1,73 (0,467)	-0,74 (0,645)	0,05	0,053	0,363	0,269
	≥ 65 Jahre	193	2,36 (0,543)	1,73 (0,447)	-0,64 (0,603)	106	2,27 (0,422)	1,67 (0,425)	-0,60 (0,545)	-0,04	0,070	0,558	
Ge-schlecht	Männlich	383	2,50 (0,616)	1,84 (0,500)	-0,65 (0,670)	219	2,39 (0,538)	1,73 (0,465)	-0,66 (0,596)	0,00	0,055	0,928	0,847
	Weiblich	311	2,50 (0,547)	1,79 (0,542)	-0,71 (0,669)	128	2,44 (0,628)	1,68 (0,436)	-0,76 (0,653)	0,06	0,070	0,422	
Dialysetyp	HD	638	2,50 (0,588)	1,82 (0,526)	-0,68 (0,676)	319	2,43 (0,582)	1,71 (0,459)	-0,71 (0,627)	0,03	0,045	0,449	0,687
	PD	56	2,43 (0,565)	1,77 (0,436)	-0,66 (0,598)	28	2,17 (0,388)	1,66 (0,410)	-0,51 (0,495)	-0,15	0,131	0,260	
Vorherige Behand-lung mit Sevelamer	Ja	259	2,49 (0,596)	1,82 (0,506)	-0,68 (0,711)	137	2,43 (0,513)	1,71 (0,437)	-0,71 (0,557)	0,04	0,070	0,589	0,958
	Nein	435	2,50 (0,580)	1,82 (0,528)	-0,68 (0,644)	210	2,40 (0,609)	1,71 (0,467)	-0,69 (0,658)	0,01	0,054	0,888	
Region	EU	156	2,59 (0,604)	1,82 (0,512)	-0,76 (0,655)	76	2,41 (0,554)	1,72 (0,452)	-0,69 (0,619)	-0,08	0,090	0,395	0,839
	USA	334	2,46 (0,568)	1,82 (0,503)	-0,64 (0,676)	170	2,38 (0,497)	1,71 (0,444)	-0,67 (0,555)	0,02	0,060	0,687	
	ROW	204	2,49 (0,596)	1,82 (0,553)	-0,67 (0,667)	101	2,46 (0,694)	1,70 (0,479)	-0,76 (0,715)	0,09	0,083	0,298	
Rasse	Weiss	538	2,52 (0,584)	1,83 (0,527)	-0,69 (0,656)	263	2,41 (0,594)	1,70 (0,452)	-0,72 (0,638)	0,02	0,049	0,651	0,293
	Schwarz	127	2,42 (0,592)	1,77 (0,468)	-0,66 (0,718)	75	2,39 (0,507)	1,76 (0,478)	-0,62 (0,572)	-0,03	0,097	0,742	
	Andere	29	2,35 (0,561)	1,88 (0,598)	-0,48 (0,692)	9	2,44 (0,460)	1,68 (0,327)	-0,76 (0,374)	0,29	0,242	0,246	
Ethnizität	Hispanisch o.	88	2,56 (0,576)	1,90 (0,609)	-0,65 (0,706)	38	2,33 (0,434)	1,67 (0,485)	-0,66 (0,530)	0,00	0,128	0,969	0,304

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21				Sevelamerkarbonat				PA21 vs. SevCa			p-Wert der Inter-aktion
		n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durch-schnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)	n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durch-schnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)	Durch-schnitt[a]	Standard fehler[b]	p-Wert[c]	
	Latino												
	Nicht-Hispanisch o. Latino	606	2,49 (0,587)	1,81 (0,505)	-0,68 (0,665)	309	2,42 (0,587)	1,71 (0,452)	-0,70 (0,630)	0,02	0,046	0,650	
Begleit-medikation	Ja	370	2,47 (0,540)	1,84 (0,509)	-0,64 (0,662)	187	2,39 (0,456)	1,73 (0,456)	-0,66 (0,543)	0,03	0,056	0,648	0,971
	Nein	324	2,53 (0,634)	1,80 (0,531)	-0,73 (0,676)	160	2,43 (0,685)	1,69 (0,453)	-0,74 (0,697)	0,01	0,066	0,838	
Veränderung im Serumphosphatspiegel in mg / dL, durchschnittliche Veränderung gegenüber Baseline gemessen in Woche 24													
Alters-gruppe	< 65 Jahre	501	7,89 (1,839)	5,74 (1,675)	-2,15 (2,147)	241	7,65 (1,913)	5,35 (1,447)	-2,30 (1,997)	0,15	0,165	0,363	0,269
	≥ 65 Jahre	193	7,32 (1,682)	5,34 (1,384)	-1,98 (1,866)	106	7,02 (1,305)	5,17 (1,315)	-1,85 (1,686)	-0,13	0,218	0,558	
Ge-schlecht	Männlich	383	7,73 (1,908)	5,70 (1,549)	-2,03 (2,074)	219	7,39 (1,665)	5,35 (1,440)	-2,04 (1,846)	0,02	0,169	0,928	0,847
	Weiblich	311	7,74 (1,693)	5,54 (1,677)	-2,19 (2,071)	128	7,56 (1,944)	5,19 (1,351)	-2,37 (2,022)	0,17	0,216	0,422	
Dialysetyp	HD	638	7,75 (1,819)	5,64 (1,629)	-2,11 (2,093)	319	7,52 (1,801)	5,31 (1,421)	-2,21 (1,940)	0,11	0,140	0,449	0,687
	PD	56	7,51 (1,749)	5,47 (1,349)	-2,04 (1,850)	28	6,73 (1,202)	5,14 (1,268)	-1,58 (1,532)	-0,46	0,405	0,260	
Vorherige Behand-lung mit Sevelamer	Ja	259	7,72 (1,845)	5,62 (1,567)	-2,09 (2,202)	137	7,51 (1,588)	5,30 (1,354)	-2,21 (1,723)	0,12	0,217	0,589	0,958
	Nein	435	7,74 (1,797)	5,63 (1,634)	-2,11 (1,995)	210	7,42 (1,885)	5,29 (1,446)	-2,13 (2,036)	0,02	0,169	0,888	
Region	EU	156	8,01 (1,871)	5,65 (1,584)	-2,36 (2,028)	76	7,46 (1,714)	5,33 (1,399)	-2,12 (1,918)	-0,24	0,279	0,395	0,839
	USA	334	7,61 (1,758)	5,62 (1,559)	-1,99 (2,093)	170	7,36 (1,538)	5,30 (1,374)	-2,06 (1,718)	0,07	0,186	0,687	
	ROW	204	7,71 (1,845)	5,62 (1,712)	-2,09 (2,066)	101	7,61 (2,150)	5,26 (1,482)	-2,36 (2,215)	0,27	0,258	0,298	

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21				Sevelamerkarbonat				PA21 vs. SevCa			p-Wert der Inter-aktion
		n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durch-schnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)	n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durch-schnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)	Durch-schnitt[a]	Standard fehler[b]	p-Wert[c]	
Rasse	Weiss	538	7,81 (1,809)	5,66 (1,630)	-2,15 (2,030)	263	7,47 (1,840)	5,25 (1,400)	-2,22 (1,976)	0,07	0,151	0,651	0,293
	Schwarz	127	7,51 (1,832)	5,47 (1,449)	-2,03 (2,222)	75	7,39 (1,569)	5,45 (1,480)	-1,93 (1,769)	-0,10	0,301	0,742	
	Andere	29	7,28 (1,736)	5,81 (1,851)	-1,47 (2,142)	9	7,56 (1,424)	5,20 (1,014)	-2,36 (1,159)	0,88	0,750	0,246	
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	88	7,91 (1,783)	5,89 (1,886)	-2,02 (2,185)	38	7,22 (1,342)	5,18 (1,501)	-2,04 (1,640)	0,02	0,396	0,969	0,304
	Nicht-Hispanisch o. Latino	606	7,70 (1,818)	5,59 (1,562)	-2,11 (2,058)	309	7,48 (1,817)	5,31 (1,398)	-2,18 (1,949)	0,06	0,141	0,650	
Begleit-medikation	Ja	370	7,65 (1,671)	5,68 (1,576)	-1,97 (2,048)	187	7,40 (1,411)	5,36 (1,413)	-2,05 (1,681)	0,08	0,173	0,648	0,971
	Nein	324	7,82 (1,963)	5,57 (1,645)	-2,25 (2,094)	160	7,51 (2,121)	5,22 (1,403)	-2,30 (2,157)	0,04	0,204	0,838	

a: Unterschied (PA21 – Sevelamer) in der durchschnittlichen Veränderung bei Studienende im Vergleich zu Baseline

b: Standardfehler des Unterschieds in der durchschnittlichen Veränderung bei Studienende im Vergleich zu Baseline

c: P-Wert für den Unterschied in der durchschnittlichen Veränderung bei Studienende im Vergleich zu Baseline

n = Anzahl Patienten in der Auswertung

SD = Standardabweichung

vs. = versus

FAS = Full Analysis Set

Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Etwaige Diskrepanzen sind der Rundung geschuldet, die im CSR anders gehandehabt wurden als in den nachträglich durchgeführten Analysen.

Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das FAS mit N = 1.041 Patienten.

Tabelle 4-164: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Veränderungen im Serumphosphatspiegel> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21				Sevelamerkarbonat				PA21 vs. SevCa			p-Wert der Inter-aktion
		n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durch-schnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)	n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durch-schnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)	Durch-schnitt[a]	Standard fehler[b]	p-Wert[c]	
Veränderung im Serumphosphatspiegel in mmol / L, durchschnittliche Veränderung gegenüber Baseline gemessen in Woche 52													
Alters-gruppe	< 65 Jahre	501	2,55 (0,594)	1,92 (0,583)	-0,63 (0,680)	241	2,47 (0,618)	1,81 (0,532)	-0,66 (0,738)	0,03	0,055	0,620	0,573
	≥ 65 Jahre	193	2,36 (0,543)	1,76 (0,469)	-0,60 (0,657)	106	2,27 (0,422)	1,69 (0,409)	-0,58 (0,549)	-0,03	0,075	0,707	
Ge-schlecht	Männlich	383	2,50 (0,616)	1,89 (0,547)	-0,61 (0,674)	219	2,39 (0,538)	1,78 (0,521)	-0,61 (0,655)	0,00	0,056	0,950	0,829
	Weiblich	311	2,50 (0,547)	1,86 (0,571)	-0,64 (0,674)	128	2,44 (0,628)	1,78 (0,466)	-0,67 (0,739)	0,03	0,073	0,717	
Dialysetyp	HD	638	2,50 (0,588)	1,89 (0,568)	-0,62 (0,678)	319	2,43 (0,582)	1,78 (0,506)	-0,65 (0,693)	0,03	0,047	0,529	0,369
	PD	56	2,43 (0,565)	1,73 (0,397)	-0,69 (0,612)	28	2,17 (0,388)	1,70 (0,432)	-0,48 (0,596)	-0,22	0,140	0,126	
Vorherige Behand-lung mit Sevelamer	Ja	259	2,49 (0,596)	1,86 (0,533)	-0,63 (0,707)	137	2,43 (0,513)	1,69 (0,457)	-0,73 (0,641)	0,10	0,072	0,164	0,073
	Nein	435	2,50 (0,580)	1,88 (0,573)	-0,62 (0,653)	210	2,40 (0,609)	1,83 (0,520)	-0,56 (0,708)	-0,05	0,056	0,370	
Region	EU	156	2,59 (0,604)	1,87 (0,532)	-0,71 (0,640)	76	2,41 (0,554)	1,84 (0,553)	-0,57 (0,709)	-0,14	0,093	0,125	0,061
	USA	334	2,46 (0,568)	1,87 (0,554)	-0,59 (0,697)	170	2,38 (0,497)	1,69 (0,430)	-0,69 (0,594)	0,10	0,063	0,120	
	ROW	204	2,49 (0,596)	1,89 (0,585)	-0,60 (0,655)	101	2,46 (0,694)	1,88 (0,546)	-0,58 (0,804)	-0,02	0,086	0,806	
Rasse	Weiss	538	2,52 (0,584)	1,88 (0,557)	-0,64 (0,658)	263	2,41 (0,594)	1,79 (0,516)	-0,62 (0,732)	-0,02	0,051	0,737	0,204
	Schwarz	127	2,42 (0,592)	1,85 (0,556)	-0,58 (0,745)	75	2,39 (0,507)	1,76 (0,440)	-0,62 (0,516)	0,05	0,097	0,641	
	Andere	29	2,35 (0,561)	1,85 (0,588)	-0,50 (0,625)	9	2,44 (0,460)	1,45 (0,432)	-0,99 (0,467)	0,49	0,227	0,037	
Begleit-	Ja	530	2,48 (0,550)	1,84 (0,542)	-0,64 (0,659)	276	2,40 (0,509)	1,75 (0,488)	-0,65 (0,634)	0,01	0,048	0,832	0,957

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21				Sevelamerkarbonat				PA21 vs. SevCa			p-Wert der Inter-aktion
		n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durch-schnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)	n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durch-schnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)	Durch-schnitt[a]	Standard fehler[b]	p-Wert[c]	
medi-kation	Nein	164	2,56 (0,688)	1,98 (0,593)	-0,58 (0,719)	71	2,46 (0,773)	1,88 (0,538)	-0,57 (0,864)	-0,00	0,109	0,983	
Veränderung im Serumphosphatspiegel in mg / dL, durchschnittliche Veränderung gegenüber Baseline gemessen in Woche 52													
Alters-gruppe	< 65 Jahre	501	7,89 (1,839)	5,94 (1,804)	-1,95 (2,105)	241	7,65 (1,913)	5,61 (1,648)	-2,03 (2,286)	0,08	0,170	0,620	0,573
	≥ 65 Jahre	193	7,32 (1,682)	5,45 (1,453)	-1,87 (2,033)	106	7,02 (1,305)	5,24 (1,267)	-1,78 (1,700)	-0,09	0,232	0,707	
Ge-schlecht	Männlich	383	7,73 (1,908)	5,84 (1,694)	-1,89 (2,085)	219	7,39 (1,665)	5,50 (1,612)	-1,90 (2,027)	0,01	0,175	0,950	0,829
	Weiblich	311	7,74 (1,693)	5,76 (1,768)	-1,98 (2,085)	128	7,56 (1,944)	5,50 (1,443)	-2,06 (2,287)	0,08	0,225	0,717	
Dialysetyp	HD	638	7,75 (1,819)	5,84 (1,760)	-1,91 (2,100)	319	7,52 (1,801)	5,84 (1,760)	-2,00 (2,145)	0,09	0,145	0,529	0,369
	PD	56	7,51 (1,749)	5,37 (1,228)	-2,15 (1,895)	28	6,73 (1,202)	5,26 (1,338)	-1,47 (1,844)	-0,67	0,435	0,126	
Vorherige Behand-lung mit Sevelamer	Ja	259	7,72 (1,845)	5,76 (1,649)	-1,96 (2,188)	137	7,51 (1,588)	5,23 (1,415)	-2,28 (1,985)	0,31	0,224	0,164	0,073
	Nein	435	7,74 (1,797)	5,83 (1,773)	-1,91 (2,022)	210	7,42 (1,885)	5,67 (1,611)	-1,75 (2,191)	-0,16	0,175	0,370	
Region	EU	156	8,01 (1,871)	5,80 (1,647)	-2,21 (1,982)	76	7,46 (1,714)	5,69 (1,711)	-1,76 (2,196)	-0,44	0,287	0,125	0,061
	USA	334	7,61 (1,758)	5,78 (1,715)	-1,84 (2,158)	170	7,36 (1,538)	5,22 (1,332)	-2,14 (1,838)	0,30	0,194	0,120	
	ROW	204	7,71 (1,845)	5,85 (1,811)	-1,86 (2,029)	101	7,61 (2,150)	5,81 (1,691)	-1,80 (2,489)	-0,07	0,267	0,806	
Rasse	Weiss	538	7,81 (1,809)	5,83 (1,726)	-1,98 (2,037)	263	7,47 (1,840)	5,54 (1,598)	-1,93 (2,266)	-0,05	0,159	0,737	0,204
	Schwarz	127	7,51 (1,832)	5,72 (1,721)	-1,79 (2,305)	75	7,39 (1,569)	5,46 (1,363)	-1,93 (1,597)	0,14	0,302	0,641	
	Andere	29	7,28 (1,736)	5,72 (1,821)	-1,56 (1,936)	9	7,56 (1,424)	4,48 (1,337)	-3,08 (1,446)	1,52	0,701	0,037	
Begleit-	Ja	530	7,67 (1,701)	5,70 (1,679)	-1,97 (2,039)	276	7,42 (1,576)	5,41 (1,510)	-2,00 (1,962)	0,03	0,149	0,832	0,957

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21				Sevelamerkarbonat				PA21 vs. SevCa			p-Wert der Inter-aktion
		n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durch-schnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)	n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durch-schnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)	Durch-schnitt[a]	Standard fehler[b]	p-Wert[c]	
medi-kation	Nein	164	7,93 (2,131)	6,14 (1,837)	-1,78 (2,226)	71	7,61 (2,393)	5,83 (1,667)	-1,78 (2,675)	-0,01	0,337	0,983	

a: Unterschied (PA21 – Sevelamer) in der durchschnittlichen Veränderung bei Studienende im Vergleich zu Baseline

b: Standardfehler des Unterschieds in der durchschnittlichen Veränderung bei Studienende im Vergleich zu Baseline

c: P-Wert für den Unterschied in der durchschnittlichen Veränderung bei Studienende im Vergleich zu Baseline

n = Anzahl Patienten in der Auswertung

SD = Standardabweichung

vs. = versus

FAS = Full Analysis Set

Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das FAS mit N = 1.041 Patienten.

Etwaige Diskrepanzen sind der Rundung geschuldet, die im CSR anders gehandehabt wurden als in den nachträglich durchgeführten Analysen.

4.3.1.3.2.2.8 <Endpunkt Veränderungen im Serumkalziumspiegel> – RCT

Tabelle 4-165: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Veränderungen im Serumkalziumspiegel> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21				Sevelamer HCl				PA21 vs. Sev HCl			p-Wert der Inter-aktion
		n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durch-schnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)	n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durch-schnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)	Durch-schnitt[a]	Standard fehler[b]	p-Wert[c]	
Veränderung im Serumkalziumspiegel in mmol / L, durchschnittliche Veränderung gegenüber Baseline gemessen in Woche 7													
Alters-gruppe	< 65 Jahre	43	2,15 (0,124)	2,17 (0,234)	0,01 (0,199)	13	2,17 (0,139)	2,20 (0,163)	0,03 (0,136)	-0,02	0,059	0,781	0,339
	≥ 65 Jahre	31	2,10 (0,195)	2,10 (0,272)	0,00 (0,220)	10	2,12 (0,155)	2,23 (0,120)	0,11 (0,147)	-0,10	0,075	0,174	
Ge-schlecht	Männlich	44	2,14 (0,140)	2,19 (0,181)	0,04 (0,160)	13	2,14 (0,157)	2,20 (0,120)	0,05 (0,179)	-0,01	0,052	0,843	0,207
	Weiblich	30	2,11 (0,184)	2,07 (0,320)	-0,04 (0,255)	10	2,15 (0,136)	2,23 (0,175)	0,08 (0,084)	-0,12	0,083	0,165	
Region	EU	66	2,13 (0,163)	2,14 (0,263)	0,01 (0,214)	20	2,14 (0,146)	2,24 (0,138)	0,09 (0,118)	-0,08	0,050	0,102	0,113
	USA	8	2,15 (0,122)	2,16 (0,114)	0,01 (0,150)	3	2,18 (0,160)	2,05 (0,058)	-0,13 (0,168)	0,14	0,104	0,224	
Rasse	Weiss	70	2,13 (0,160)	2,14 (0,256)	0,01 (0,211)	22	2,14 (0,142)	2,22 (0,140)	0,08 (0,118)	-0,07	0,047	0,142	0,089
	Schwarz	2	2,27 (0,035)	2,21 (0,191)	-0,06 (0,156)	0	0	0	0	0	0	0	
	Andere	2	2,19 (0,141)	2,22 (0,071)	0,03 (0,071)	1	2,34 ()	2,02 ()	-0,32 ()	0,35	0,087	0,154	
Begleit-medi-kation	Ja	34	2,15 (0,144)	2,17 (0,196)	0,02 (0,163)	15	2,18 (0,141)	2,22 (0,166)	0,03 (0,129)	-0,01	0,048	0,759	0,326
	Nein	40	2,11 (0,170)	2,12 (0,290)	0,00 (0,240)	8	2,08 (0,134)	2,20 (0,097)	0,12 (0,157)	-0,12	0,089	0,186	
Veränderung im Serumcalziumspiegel in mg / dL, durchschnittliche Veränderung gegenüber Baseline gemessen in Woche 7													
Alters-gruppe	< 65 Jahre	43	8,61 (0,495)	8,67 (0,937)	0,05 (0,797)	13	8,68 (0,557)	8,80 (0,652)	0,12 (0,542)	-0,07	0,237	0,781	0,339
	≥ 65	31	8,40 (0,781)	8,41 (1,088)	0,01 (0,881)	10	8,48 (0,620)	8,90 (0,480)	0,43 (0,587)	-0,41	0,299	0,174	

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21				Sevelamer HCl				PA21 vs. Sev HCl			p-Wert der Inter-aktion
		n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durch-schnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)	n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durch-schnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)	Durch-schnitt[a]	Standard fehler[b]	p-Wert[c]	
	Jahre												
Ge-schlecht	Männlich	44	8,57 (0,561)	8,74 (0,722)	0,18 (0,641)	13	8,58 (0,629)	8,79 (0,479)	0,22 (0,715)	-0,04	0,208	0,843	0,207
	Weiblich	30	8,46 (0,735)	8,29 (1,280)	-0,17 (1,020)	10	8,61 (0,544)	8,91 (0,700)	0,30 (0,334)	-0,47	0,331	0,165	
Region	EU	66	8,51 (0,653)	8,55 (1,053)	0,04 (0,855)	20	8,57 (0,586)	8,94 (0,550)	0,37 (0,470)	-0,33	0,200	0,102	0,113
	USA	8	8,61 (0,487)	8,64 (0,458)	0,02 (0,599)	3	8,73 (0,640)	8,21 (0,231)	-0,52 (0,673)	0,55	0,417	0,224	
Rasse	Weiss	70	8,50 (0,641)	8,54 (1,026)	0,04 (0,846)	22	8,56 (0,569)	8,88 (0,562)	0,32 (0,474)	-0,28	0,189	0,142	0,089
	Schwarz	2	9,06 (0,141)	8,82 (0,764)	-0,24 (0,622)	0	0	0	0	0	0	0	
	Andere	2	8,76 (0,566)	8,88 (0,283)	0,12 (0,283)	1	9,36 ()	8,08 ()	-1,28 ()	1,40	0,346	0,154	
Begleit-medikation	Ja	34	8,60 (0,577)	8,68 (0,782)	0,07 (0,652)	15	8,74 (0,564)	8,87 (0,663)	0,13 (0,518)	-0,06	0,191	0,759	0,326
	Nein	40	8,45 (0,680)	8,46 (1,161)	0,01 (0,959)	8	8,32 (0,537)	8,80 (0,387)	0,49 (0,628)	-0,48	0,355	0,186	

a: Unterschied (PA21 – Sevelamer) in der durchschnittlichen Veränderung bei Studienende im Vergleich zu Baseline

b: Standardfehler des Unterschieds in der durchschnittlichen Veränderung bei Studienende im Vergleich zu Baseline

c: P-Wert für den Unterschied in der durchschnittlichen Veränderung bei Studienende im Vergleich zu Baseline

In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.

SD = Standardabweichung

vs. = versus

FAS = Full Analysis Set

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten

Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das FAS mit N = 98 Patienten.

Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-166: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Veränderungen im Serumkalziumspiegel> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21				Sevelamerkarbonat				PA21 vs. SevCa			p-Wert der Inter-aktion
		n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durch-schnittl. Verän-derung gegenüber Baseline (SD)	n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durch-schnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)	Durch-schnitt[a]	Standard fehler[b]	p-Wert[c]	
Veränderung im Serumkalziumspiegel in mmol / L, durchschnittliche Veränderung gegenüber Baseline gemessen in Woche 24													
Alters-gruppe	< 65 Jahre	501	2,20 (0,187)	2,23 (0,200)	0,03 (0,200)	241	2,20 (0,213)	2,23 (0,181)	0,03 (0,222)	-0,00	0,016	0,941	0,740
	≥ 65 Jahre	193	2,20 (0,181)	2,26 (0,208)	0,06 (0,213)	106	2,20 (0,162)	2,25 (0,159)	0,05 (0,156)	0,01	0,024	0,750	
Ge-schlecht	Männlich	383	2,20 (0,180)	2,23 (0,190)	0,03 (0,186)	219	2,19 (0,192)	2,22 (0,173)	0,03 (0,205)	-0,01	0,016	0,720	0,981
	Weiblich	311	2,20 (0,192)	2,25 (0,217)	0,05 (0,225)	128	2,21 (0,209)	2,25 (0,176)	0,04 (0,204)	0,01	0,023	0,768	
Dialysetyp	HD	638	2,20 (0,188)	2,24 (0,206)	0,04 (0,209)	319	2,19 (0,194)	2,23 (0,168)	0,04 (0,206)	-0,00	0,014	0,749	0,714
	PD	56	2,17 (0,157)	2,21 (0,150)	0,04 (0,147)	28	2,25 (0,235)	2,23 (0,238)	-0,02 (0,180)	0,06	0,037	0,110	
Vorherige Behand-lung mit Sevelamer	Ja	259	2,21 (0,180)	2,27 (0,206)	0,06 (0,220)	137	2,22 (0,193)	2,27 (0,172)	0,05 (0,195)	0,01	0,022	0,701	0,785
	Nein	435	2,19 (0,188)	2,22 (0,197)	0,03 (0,194)	210	2,18 (0,201)	2,21 (0,173)	0,03 (0,210)	-0,00	0,017	0,840	
Region	EU	156	2,17 (0,196)	2,20 (0,233)	0,03 (0,266)	76	2,19 (0,206)	2,22 (0,178)	0,02 (0,158)	0,01	0,033	0,823	0,675
	USA	334	2,20 (0,186)	2,28 (0,183)	0,08 (0,174)	170	2,21 (0,187)	2,27 (0,167)	0,06 (0,188)	0,01	0,017	0,401	
	ROW	204	2,21 (0,175)	2,19 (0,194)	-0,02 (0,183)	101	2,18 (0,211)	2,19 (0,173)	0,01 (0,252)	-0,03	0,025	0,317	
Rasse	Weiss	538	2,20 (0,185)	2,22 (0,206)	0,02 (0,210)	263	2,19 (0,203)	2,22 (0,175)	0,02 (0,213)	-0,00	0,016	0,882	0,741
	Schwarz	127	2,20 (0,192)	2,29 (0,188)	0,09 (0,172)	75	2,22 (0,177)	2,30 (0,155)	0,08 (0,175)	0,01	0,025	0,684	

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21				Sevelamerkarbonat				PA21 vs. SevCa			p-Wert der Inter-aktion
		n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durch-schnittl. Verän-derung gegenüber Baseline (SD)	n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durch-schnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)	Durch-schnitt[a]	Standard fehler[b]	p-Wert[c]	
	Andere	29	2,16 (0,170)	2,27 (0,144)	0,11 (0,179)	9	2,15 (0,230)	2,21 (0,199)	0,06 (0,099)	0,04	0,063	0,489	
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	88	2,18 (0,177)	2,26 (0,198)	0,07 (0,173)	38	2,22 (0,170)	2,24 (0,186)	0,03 (0,228)	0,05	0,037	0,205	0,402
	Nicht-Hispanisch o. Latino	606	2,20 (0,186)	2,23 (0,203)	0,03 (0,208)	309	2,19 (0,202)	2,23 (0,173)	0,04 (0,201)	-0,01	0,014	0,679	
Begleit-medikation	Ja	370	2,20 (0,186)	2,25 (0,200)	0,05 (0,202)	187	2,20 (0,193)	2,25 (0,182)	0,05 (0,208)	-0,00	0,018	0,973	0,619
	Nein	324	2,20 (0,185)	2,22 (0,205)	0,02 (0,206)	160	2,19 (0,204)	2,21 (0,163)	0,02 (0,199)	0,00	0,020	0,903	
Veränderung im Serumcalziumspiegel in mg / dL, durchschnittliche Veränderung gegenüber Baseline gemessen in Woche 24													
Alters-gruppe	< 65 Jahre	501	8,80 (0,748)	8,91 (0,801)	0,12 (0,802)	241	8,79 (0,850)	8,91 (0,724)	0,12 (0,889)	-0,00	0,065	0,941	0,740
	≥ 65 Jahre	193	8,79 (0,725)	9,03 (0,831)	0,24 (0,854)	106	8,78 (0,649)	8,99 (0,635)	0,21 (0,623)	0,03	0,094	0,750	
Ge-schlecht	Männlich	383	8,80 (0,721)	8,91 (0,758)	0,11 (0,742)	219	8,76 (0,768)	8,90 (0,693)	0,14 (0,819)	-0,02	0,065	0,720	0,981
	Weiblich	311	8,79 (0,766)	8,99 (0,870)	0,20 (0,901)	128	8,83 (0,835)	9,01 (0,704)	0,18 (0,816)	0,03	0,092	0,768	
Dialysetyp	HD	638	8,80 (0,750)	8,95 (0,826)	0,15 (0,835)	319	8,77 (0,778)	8,94 (0,673)	0,17 (0,823)	-0,02	0,057	0,749	0,714
	PD	56	8,69 (0,629)	8,86 (0,602)	0,16 (0,589)	28	9,01 (0,938)	8,93 (0,950)	-0,07 (0,720)	0,24	0,147	0,110	
Vorherige Behand-	Ja	259	8,85 (0,721)	9,09 (0,826)	0,24 (0,878)	137	8,86 (0,770)	9,07 (0,689)	0,20 (0,780)	0,03	0,089	0,701	0,785
	Nein	435	8,76 (0,752)	8,86 (0,790)	0,10 (0,776)	210	8,74 (0,806)	8,85 (0,692)	0,12 (0,840)	-0,01	0,067	0,840	

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21				Sevelamerkarbonat				PA21 vs. SevCa			p-Wert der Inter-aktion
		n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durch-schnittl. Verän-derung gegenüber Baseline (SD)	n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durch-schnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)	Durch-schnitt[a]	Standard fehler[b]	p-Wert[c]	
lung mit Sevelamer													
Region	EU	156	8,69 (0,783)	8,81 (0,931)	0,12 (1,065)	76	8,78 (0,826)	8,86 (0,711)	0,09 (0,633)	0,03	0,132	0,823	0,675
	USA	334	8,82 (0,743)	9,12 (0,731)	0,31 (0,694)	170	8,83 (0,747)	9,08 (0,668)	0,25 (0,754)	0,06	0,067	0,401	
	ROW	204	8,83 (0,700)	8,76 (0,776)	-0,07 (0,734)	101	8,72 (0,845)	8,75 (0,691)	0,03 (1,007)	-0,10	0,101	0,317	
Rasse	Weiß	538	8,80 (0,738)	8,89 (0,825)	0,09 (0,840)	263	8,77 (0,812)	8,87 (0,701)	0,10 (0,852)	-0,01	0,064	0,882	0,741
	Schwarz	127	8,80 (0,769)	9,17 (0,751)	0,37 (0,687)	75	8,87 (0,707)	9,20 (0,619)	0,33 (0,701)	0,04	0,101	0,684	
	Andere	29	8,65 (0,678)	9,09 (0,575)	0,43 (0,715)	9	8,59 (0,921)	8,84 (0,797)	0,26 (0,397)	0,18	0,251	0,489	
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	88	8,72 (0,709)	9,02 (0,791)	0,30 (0,694)	38	8,86 (0,680)	8,97 (0,745)	0,11 (0,912)	0,19	0,149	0,205	0,402
	Nicht-Hispanisch o. Latino	606	8,80 (0,746)	8,93 (0,813)	0,13 (0,833)	309	8,78 (0,807)	8,93 (0,693)	0,16 (0,806)	-0,02	0,058	0,679	
Begleit-medikation	Ja	370	8,78 (0,745)	8,99 (0,799)	0,21 (0,808)	187	8,80 (0,774)	9,02 (0,728)	0,21 (0,830)	-0,00	0,073	0,973	0,619
	Nein	324	8,80 (0,738)	8,89 (0,820)	0,09 (0,826)	160	8,77 (0,817)	8,84 (0,651)	0,08 (0,797)	0,01	0,079	0,903	

a: Unterschied (PA21 – Sevelamer) in der durchschnittlichen Veränderung bei Studienende im Vergleich zu Baseline

b: Standardfehler des Unterschieds in der durchschnittlichen Veränderung bei Studienende im Vergleich zu Baseline

c: P-Wert für den Unterschied in der durchschnittlichen Veränderung bei Studienende im Vergleich zu Baseline

SD = Standardabweichung

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21				Sevelamerkarbonat				PA21 vs. SevCa			p-Wert der Inter-aktion
		n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durch-schnittl. Verän-derung gegenüber Baseline (SD)	n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durch-schnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)	Durch-schnitt[a]	Standard fehler[b]	p-Wert[c]	
n = Anzahl Patienten in der Auswertung vs. = versus FAS = Full Analysis Set Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das FAS mit N = 1.041 Patienten. Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]													

Tabelle 4-167: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Veränderungen im Serumkalziumspiegel> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21				Sevelamerkarbonat				PA21 vs. SevCa			p-Wert der Inter-aktion
		n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durch-schnittl. Verän-derung gegenüber Baseline (SD)	n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durch-schnittl. Verän-derung gegenüber Baseline (SD)	Durch-schnitt[a]	Standard-fehler[b]	p-Wert[c]	
Veränderung im Serumkalziumspiegel in mmol / L, durchschnittliche Veränderung gegenüber Baseline gemessen in Woche 52													
Alters-gruppe	< 65 Jahre	501	2,20 (0,187)	2,23 (0,209)	0,03 (0,211)	241	2,20 (0,213)	2,24 (0,210)	0,04 (0,245)	-0,01	0,017	0,569	0,691
	≥ 65 Jahre	193	2,20 (0,181)	2,25 (0,219)	0,06 (0,232)	106	2,20 (0,162)	2,25 (0,148)	0,05 (0,152)	0,00	0,025	0,960	
Ge-schlecht	Männlich	383	2,20 (0,180)	2,22 (0,198)	0,02 (0,202)	219	2,19 (0,192)	2,23 (0,195)	0,04 (0,217)	-0,01	0,018	0,446	0,895
	Weiblich	311	2,20 (0,192)	2,26 (0,226)	0,06 (0,234)	128	2,21 (0,209)	2,27 (0,187)	0,06 (0,228)	-0,00	0,024	0,860	
Dialysetyp	HD	638	2,20 (0,188)	2,24 (0,213)	0,04 (0,218)	318 9	2,19 (0,194)	2,24 (0,190)	0,05 (0,222)	-0,01	0,015	0,491	0,828
	PD	56	2,17 (0,157)	2,21 (0,194)	0,04 (0,213)	28	2,25 (0,235)	2,26 (0,224)	0,01 (0,207)	0,03	0,049	0,543	
Vorherige Behand-lung mit Sevelamer	Ja	259	2,21 (0,180	2,27 (0,213)	0,06 (0,229)	137	2,22 (0,193)	2,28 (0,194)	0,06 (0,224)	-0,00	0,024	0,889	0,980
	Nein	435	2,19 (0,188)	2,22 (0,209)	0,03 (0,209)	210	2,18 (0,201)	2,22 (0,189)	0,04 (0,219)	-0,01	0,018	0,635	
Region	EU	156	2,17 (0,196)	2,18 (0,239)	0,01 (0,271)	76	2,19 (0,206)	2,23 (0,163)	0,04 (0,182)	-0,03	0,034	0,406	0,261
	USA	334	2,20 (0,186)	2,28 (0,187)	0,07 (0,192)	170	2,21 (0,187)	2,28 (0,204)	0,07 (0,219)	0,00	0,019	0,981	
	ROW	204	2,21 (0,175)	2,22 (0,216)	0,01 (0,205)	101	2,18 (0,211)	2,20 (0,184)	0,02 (0,246)	-0,00	0,027	0,944	
Rasse	Weiss	538	2,20 (0,185)	2,23 (0,216)	0,03 (0,223)	263	2,19 (0,203)	2,22 (0,194)	0,03 (0,230)	-0,00	0,017	0,946	0,526
	Schwarz	127	2,20 (0,192)	2,28 (0,199)	0,08 (0,193)	75	2,22 (0,177)	2,32 (0,166)	0,10 (0,181)	-0,02	0,028	0,461	

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21				Sevelamerkarbonat				PA21 vs. SevCa			p-Wert der Inter-aktion
		n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durch-schnittl. Verän-derung gegenüber Baseline (SD)	n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durch-schnittl. Verän-derung gegenüber Baseline (SD)	Durch-schnitt[a]	Standard-fehler[b]	p-Wert[c]	
	Andere	29	2,16 (0,170)	2,26 (0,154)	0,09 (0,191)	9	2,15 (0,230)	2,28 (0,224)	0,13 (0,153)	-0,04	0,070	0,582	
Begleit-medikation	Ja	530	2,20 (0,182)	2,25 (0,211)	0,04 (0,221)	276	2,20 (0,199)	2,25 (0,195)	0,06 (0,221)	-0,01	0,016	0,449	0,483
	Nein	164	2,18 (0,197)	2,21 (0,211)	0,03 (0,204)	71	2,19 (0,196)	2,20 (0,180)	0,01 (0,219)	0,02	0,030	0,591	
Veränderung im Serumcalziumspiegel in mg / dL, durchschnittliche Veränderung gegenüber Baseline gemessen in Woche 52													
Alters-gruppe	< 65 Jahre	501	8,80 (0,748)	8,93 (0,834)	0,14 (0,846)	241	8,79 (0,850)	8,97 (0,840)	0,18 (0,982)	-0,04	0,070	0,569	0,691
	≥ 65 Jahre	193	8,79 (0,725)	9,01 (0,877)	0,22 (0,927)	106	8,78 (0,649)	9,00 (0,592)	0,22 (0,606)	0,01	0,100	0,960	
Ge-schlecht	Männlich	383	8,80 (0,721)	8,89 (0,793)	0,09 (0,808)	219	8,76 (0,768)	8,91 (0,779)	0,15 (0,867)	-0,05	0,070	0,446	0,895
	Weiblich	311	8,79 (0,766)	9,03 (0,904)	0,24 (0,934)	128	8,83 (0,835)	9,09 (0,749)	0,26 (0,911)	-0,02	0,097	0,860	
Dialysetyp	HD	638	8,80 (0,750)	8,96 (0,852)	0,16 (0,871)	319	8,77 (0,778)	8,97 (0,761)	0,20 (0,888)	-0,04	0,060	0,491	0,828
	PD	56	8,69 (0,629)	8,86 (0,778)	0,16 (0,853)	28	9,01 (0,938)	9,05 (0,897)	0,05 (0,828)	0,12	0,195	0,543	
Vorherige Behand-lung mit Sevelamer	Ja	259	8,85 (0,721)	9,09 (0,851)	0,24 (0,917)	137	8,86 (0,770)	9,12 (0,776)	0,25 (0,895)	-0,01	0,096	0,889	0,980
	Nein	435	8,76 (0,752)	8,87 (0,835)	0,12 (0,838)	210	8,74 (0,806)	8,88 (0,757)	0,15 (0,876)	-0,03	0,071	0,635	
Region	EU	156	8,69 (0,783)	8,72 (0,956)	0,03 (1,083)	76	8,78 (0,826)	8,92 (0,651)	0,14 (0,730)	-0,11	0,137	0,406	0,261
	USA	334	8,82 (0,743)	9,10 (0,747)	0,29 (0,766)	170	8,83 (0,747)	9,12 (0,818)	0,29 (0,877)	0,00	0,076	0,981	
	ROW	204	8,83 (0,700)	8,89 (0,865)	0,06 (0,819)	101	8,72 (0,845)	8,78 (0,735)	0,06 (0,984)	-0,01	0,107	0,944	
Rasse	Weiß	538	8,80 (0,738)	8,91 (0,863)	0,11 (0,890)	263	8,77 (0,812)	8,88 (0,775)	0,11 (0,920)	-0,00	0,068	0,946	0,526

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21				Sevelamerkarbonat				PA21 vs. SevCa			p-Wert der Inter-aktion
		n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durch-schnittl. Verän-derung gegenüber Baseline (SD)	n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durch-schnittl. Verän-derung gegenüber Baseline (SD)	Durch-schnitt[a]	Standard-fehler[b]	p-Wert[c]	
	Schwarz	127	8,80 (0,769)	9,14 (0,798)	0,33 (0,774)	75	8,87 (0,707)	9,29 (0,665)	0,42 (0,724)	-0,08	0,110	0,461	
	Andere	29	8,65 (0,678)	9,02 (0,617)	0,37 (0,763)	9	8,59 (0,921)	9,11 (0,898)	0,52 (0,614)	-0,16	0,280	0,582	
Begleit-medikation	Ja	530	8,81 (0,726)	8,99 (0,845)	0,18 (0,885)	276	8,79 (0,797)	9,02 (0,780)	0,23 (0,884)	-0,05	0,066	0,449	0,483
	Nein	164	8,73 (0,787)	8,84 (0,844)	0,11 (0,817)	71	8,76 (0,783)	8,81 (0,721)	0,05 (0,876)	0,06	0,119	0,591	

a: Unterschied (PA21 – Sevelamer) in der durchschnittlichen Veränderung bei Studienende im Vergleich zu Baseline

b: Standardfehler des Unterschieds in der durchschnittlichen Veränderung bei Studienende im Vergleich zu Baseline

c: P-Wert für den Unterschied in der durchschnittlichen Veränderung bei Studienende im Vergleich zu Baseline

SD = Standardabweichung

vs. = versus

FAS = Full Analysis Set

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten

Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das FAS mit N = 1.041 Patienten.

Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

4.3.1.3.2.3 <Lebensqualität> – RCT

4.3.1.3.2.3.1 <Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität> – RCT

Tabelle 4-168: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS**

Studien Endpunkt	PA21				Vergleichstherapie				PA21 vs. Vergleichstherapie		
	n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durch-schnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)	n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durch-schnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)	SMD	95% KI	p-Wert[a]
Altersgruppe < 65 Jahre											
Mental Component Score	375	48,81 (10,02)	47,86 (9,22)	-1,55 (9,47)	203	49,01 (9,79)	49,03 (10,00)	-0,04 (8,60)	-0,165	[-0,336; 0,006]	0,058
Mental Health	375	48,67 (10,11)	47,84 (9,73)	-1,30 (9,46)	203	49,23 (9,83)	49,59 (9,61)	0,42 (8,71)	-0,187	[-0,358; -0,016]	0,032
Role Emotional Score	376	44,16 (11,32)	43,33 (10,27)	-1,53 (10,79)	203	45,16 (10,17)	44,13 (11,64)	-1,36 (11,75)	-0,015	[-0,186; 0,155]	0,859
Social Functioning Score	376	46,76 (9,43)	46,44 (8,99)	-0,77 (9,37)	203	46,90 (9,33)	47,51 (9,09)	0,40 (8,23)	-0,130	[-0,301; 0,041]	0,136
Vitality Score	375	50,42 (9,70)	50,45 (8,95)	-0,75 (8,19)	203	50,22 (10,15)	50,90 (9,97)	0,70 (7,96)	-0,179	[-0,350; -0,008]	0,040
Physical Component Score	375	43,70 (8,37)	44,21 (8,34)	0,19 (6,82)	203	44,47 (8,36)	44,69 (8,63)	0,06 (6,38)	0,019	[-0,151; 0,190]	0,823
Physical Functioning Score	376	43,42 (9,66)	43,83 (9,56)	0,05 (7,98)	203	44,88 (9,15)	45,15 (9,43)	0,04 (7,13)	0,000	[-0,170; 0,171]	0,997

Studien Endpunkt	PA21				Vergleichstherapie				PA21 vs. Vergleichstherapie		
	n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durch-schnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)	n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durch-schnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)	SMD	95% KI	p-Wert[a]
Role Physical Score	375	42,02 (9,30)	41,98 (9,02)	-0,50 (8,62)	203	42,57 (9,28)	42,50 (9,46)	-0,32 (9,20)	-0,020	[-0,191; 0,151]	0,819
Bodily Pain Score	375	48,62 (10,26)	48,61 (10,19)	-0,73 (10,16)	203	49,30 (10,19)	48,97 (10,73)	-0,54 (10,08)	-0,019	[-0,189; 0,152]	0,830
General Health Score	376	43,02 (10,16)	43,13 (9,81)	0,07 (8,47)	203	43,35 (10,29)	43,76 (9,96)	0,56 (7,31)	-0,060	[-0,231; 0,110]	0,488
Altersgruppe ≥ 65 Jahre											
Mental Component Score	125	49,52 (10,43)	49,99 (11,11)	-0,73 (10,10)	86	48,96 (9,78)	49,33 (9,71)	-0,12 (9,89)	-0,061	[-0,335; 0,214]	0,665 0,558
Mental Health	125	49,66 (10,08)	50,89 (10,12)	-0,31 (9,38)	86	49,51 (10,09)	49,93 (9,24)	-0,36 (9,17)	0,006	[-0,269; 0,280]	0,969 0,243
Role Emotional Score	125	42,51 (12,72)	43,08 (12,85)	-1,09 (12,31)	85	42,57 (12,07)	41,92 (12,38)	-0,49 (13,77)	-0,046	[-0,321; 0,230]	0,743 0,826
Social Functioning Score	125	45,68 (10,40)	45,55 (10,66)	-1,16 (10,31)	86	44,95 (10,54)	45,16 (9,62)	-0,23 (11,30)	-0,086	[-0,361; 0,188]	0,537 0,878
Vitality Score	125	48,27 (10,22)	49,06 (10,51)	-0,43 (8,80)	86	48,79 (8,27)	48,42 (8,13)	-0,83 (7,87)	0,047	[-0,227; 0,322]	0,735 0,169
Physical Component Score	125	39,81 (9,98)	40,78 (9,31)	-0,52 (8,44)	86	41,20 (8,60)	40,14 (8,78)	-1,26 (6,96)	0,093	[-0,181; 0,368]	0,504 0,599

Studien Endpunkt	PA21				Vergleichstherapie				PA21 vs. Vergleichstherapie		
	n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durch-schnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)	n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durch-schnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)	SMD	95% KI	p-Wert[a]
Physical Functioning Score	125	37,43 (10,88)	39,30 (10,34)	-0,20 (8,63)	86	38,06 (10,10)	37,65 (9,77)	-0,69 (7,12)	0,061	[-0,214; 0,335]	0,664 0,704
Role Physical Score	125	40,11 (10,54)	40,02 (10,34)	-1,47 (9,38)	86	41,20 (10,06)	38,59 (9,35)	-2,51 (10,61)	0,104	[-0,171; 0,379]	0,457 0,421
Bodily Pain Score	125	47,30 (11,30)	48,09 (11,27)	-0,88 (12,16)	86	49,02 (9,49)	47,93 (10,98)	-1,53 (10,93)	0,055	[-0,219; 0,330]	0,693 0,630
General Health Score	125	41,89 (10,25)	43,15 (9,79)	0,33 (8,91)	86	42,57 (9,12)	43,93 (8,59)	0,77 (7,89)	-0,051	[-0,326; 0,224]	0,715 0,969
Geschlecht Männlich											
Mental Component Score	277	48,92 (10,10)	48,43 (9,65)	-1,02 (9,84)	180	49,10 (9,52)	48,65 (9,86)	-0,60 (9,26)	-0,043	[-0,231; 0,145]	0,652 0,126
Mental Health	277	49,10 (9,89)	48,88 (9,73)	-0,69 (9,31)	180	49,77 (9,50)	49,91 (9,45)	0,06 (8,61)	-0,083	[-0,270; 0,105]	0,388 0,404
Role Emotional Score	277	43,85 (11,82)	42,88 (11,06)	-1,63 (11,96)	179	45,04 (11,16)	42,92 (12,10)	-2,41 (13,15)	0,062	[-0,126; 0,250]	0,515 0,088
Social Functioning Score	277	46,60 (9,58)	46,92 (9,31)	-0,27 (9,63)	180	45,78 (9,84)	46,56 (9,44)	0,58 (9,78)	-0,088	[-0,276; 0,100]	0,357 0,811
Vitality Score	277	50,51 (9,69)	50,93 (9,07)	-0,45 (8,10)	180	50,43 (9,75)	50,67 (9,89)	0,05 (7,98)	-0,062	[-0,250; 0,126]	0,517 0,410

Studien Endpunkt	PA21				Vergleichstherapie				PA21 vs. Vergleichstherapie		
	n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durch-schnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)	n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durch-schnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)	SMD	95% KI	p-Wert[a]
Physical Component Score	277	43,52 (9,09)	44,14 (8,92)	-0,06 (7,29)	180	44,26 (8,64)	44,26 (8,99)	-0,26 (6,32)	0,030	[-0,158; 0,218]	0,754 0,752
Physical Functioning Score	277	42,93 (10,53)	43,74 (10,04)	-0,06 (8,41)	180	44,02 (9,86)	44,08 (10,25)	-0,38 (7,10)	0,041	[-0,146; 0,229]	0,666 0,693
Role Physical Score	277	41,83 (9,95)	41,24 (9,52)	-1,12 (9,11)	180	42,49 (9,86)	41,74 (9,87)	-0,92 (10,16)	-0,020	[-0,208; 0,167]	0,831 0,480
Bodily Pain Score	277	49,31 (10,62)	49,49 (10,61)	-0,61 (10,44)	180	50,06 (9,71)	49,48 (10,54)	-0,79 (9,57)	0,018	[-0,170; 0,205]	0,854 0,884
General Health Score	277	42,74 (10,04)	43,45 (9,64)	0,40 (8,09)	180	43,47 (9,94)	43,62 (9,56)	0,01 (7,42)	0,049	[-0,138; 0,237]	0,606 0,074
Geschlecht Weiblich											
Mental Component Score	223	49,13 (10,19)	48,34 (9,91)	-1,75 (9,36)	109	48,80 (10,23)	49,91 (9,94)	0,83 (8,47)	-0,284	[-0,514, -0,054]	0,015
Mental Health	223	48,76 (10,37)	48,25 (10,14)	-1,50 (9,60)	109	48,54 (10,52)	49,33 (9,58)	0,41 (9,24)	-0,201	[-0,430; 0,029]	0,086
Role Emotional Score	224	43,50 (11,66)	43,74 (10,83)	-1,15 (10,15)	109	43,25 (11,19)	44,38 (11,52)	1,05 (10,65)	-0,213	[-0,443; 0,016]	0,068
Social Functioning	224	46,28 (9,89)	45,35 (9,53)	-1,61 (9,54)	109	47,20 (9,53)	47,22 (9,08)	-0,41 (8,27)	-0,131	[-0,360; 0,098]	0,263

Studien	PA21				Vergleichstherapie				PA21 vs. Vergleichstherapie		
Endpunkt	**n**	**Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)**	**Letzter Wert post Baseline (SD)**	**Durch-schnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)**	**n**	**Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)**	**Letzter Wert post Baseline (SD)**	**Durch-schnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)**	**SMD**	**95% KI**	**p-Wert[a]**
Score											
Vitality Score	223	48,97 (10,08)	49,07 (9,65)	-0,95 (8,63)	109	48,68 (9,34)	49,33 (8,85)	0,57 (7,92)	-0,180	[-0,410; 0,049]	0,123
Physical Component Score	223	41,49 (8,80)	42,39 (8,36)	0,09 (7,22)	109	42,12 (8,27)	41,81 (8,58)	-0,45 (7,00)	0,076	[-0,153; 0,305]	0,517
Physical Functioning Score	224	40,30 (9,98)	41,42 (9,70)	0,03 (7,80)	109	40,71 (9,79)	41,00 (9,64)	0,17 (7,17)	-0,018	[-0,247; 0,211]	0,879
Role Physical Score	223	41,07 (9,36)	41,82 (9,25)	-0,27 (8,43)	109	41,58 (8,95)	40,67 (9,08)	-1,05 (8,86)	0,091	[-0,138; 0,320]	0,437
Bodily Pain Score	223	46,95 (10,37)	47,22 (10,15)	-0,95 (11,00)	109	47,77 (10,26)	47,30 (11,12)	-0,90 (11,52)	-0,005	[-0,234; 0,224]	0,966
General Health Score	224	42,65 (10,38)	42,76 (9,99)	-0,19 (9,15)	109	42,49 (9,95)	44,12 (9,59)	1,62 (7,49)	-0,210	[-0,439; 0,020]	0,073
Dialysetyp HD											
Mental Component Score	454	48,90 (10,19)	48,20 (9,90)	-1,46 (9,66)	265	49,01 (9,74)	49,36 (9,76)	0,10 (8,75)	-0,167	[-0,318, -0,015]	0,031
Mental Health	454	48,87 (10,14)	48,46 (10,02)	-1,16 (9,53)	265	49,41 (9,86)	49,87 (9,53)	0,24 (8,74)	-0,151	[-0,302; 0,001]	0,051
Role Emotional	455	43,34 (11,82)	42,88 (11,04)	-1,54 (11,18)	264	44,03 (11,20)	43,46 (11,80)	-0,84 (12,29)	-0,060	[-0,211; 0,092]	0,440

Studien	**PA21**				**Vergleichstherapie**				**PA21 vs. Vergleichstherapie**		
Endpunkt	**n**	**Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)**	**Letzter Wert post Baseline (SD)**	**Durch-schnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)**	**n**	**Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)**	**Letzter Wert post Baseline (SD)**	**Durch-schnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)**	**SMD**	**95% KI**	**p-Wert[a]**
Score											
Social Functioning Score	455	46,45 (9,69)	46,02 (9,51)	-0,95 (9,65)	265	46,43 (9,66)	47,03 (9,20)	0,19 (9,06)	-0,120	[-0,272; 0,031]	0,120
Vitality Score	454	49,87 (9,96)	50,00 (9,36)	-0,85 (8,31)	265	49,94 (9,58)	50,31 (9,43)	0,28 (8,09)	-0,137	[-0,289; 0,014]	0,076
Physical Component Score	454	42,55 (9,08)	43,12 (8,80)	-0,13 (7,31)	265	43,45 (8,60)	43,22 (9,02)	-0,48 (6,58)	0,049	[-0,103; 0,200]	0,528
Physical Functioning Score	455	41,59 (10,49)	42,47 (10,00)	-0,05 (8,29)	265	42,58 (10,03)	42,71 (10,25)	-0,21 (7,23)	0,019	[-0,133; 0,170]	0,806
Role Physical Score	454	41,33 (9,66)	41,17 (9,46)	-0,89 (8,72)	265	42,18 (9,44)	41,31 (9,68)	-1,14 (9,63)	0,028	[-0,124; 0,180]	0,717
Bodily Pain Score	454	48,09 (10,55)	48,13 (10,51)	-1,04 (10,55)	265	49,12 (9,95)	48,56 (10,78)	-0,82 (10,24)	-0,021	[-0,172; 0,131]	0,787
General Health Score	455	42,82 (10,31)	43,07 (9,96)	0,02 (8,73)	265	43,30 (10,01)	43,99 (9,68)	0,56 (7,35)	-0,065	[-0,217; 0,086]	0,398
Dialysetyp PD											
Mental Component Score	46	50,29 (9,48)	50,21 (8,07)	-0,25 (9,29)	24	48,77 (10,35)	46,52 (11,14)	-1,86 (11,28)	0,158	[-0,336; 0,653]	0,527 0,201
Mental	46	49,89	50,01	-0,00 (8,56)	24	48,25 (10,37)	47,71	-0,33 (10,01)	0,036	[-0,458; 0,529]	0,887

Studien Endpunkt	PA21				Vergleichstherapie				PA21 vs. Vergleichstherapie		
	n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durch-schnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)	n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durch-schnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)	SMD	95% KI	p-Wert[a]
Health		(9,71)	(8,67)				(8,86)				0,478
Role Emotional Score	46	47,78 (9,95)	47,09 (9,39)	-0,23 (11,21)	24	48,33 (10,49)	43,55 (13,02)	-3,92 (13,12)	0,307	[-0,190; 0,803]	0,222 0,152
Social Functioning Score	46	46,51 (10,11)	48,19 (8,47)	-0,11 (9,12)	24	44,81 (10,70)	44,39 (10,23)	0,42 (11,25)	-0,053	[-0,546; 0,441]	0,833 0,807
Vitality Score	46	49,26 (9,08)	51,11 (9,55)	1,10 (8,53)	24	48,04 (10,18)	48,51 (10,43)	-0,12 (6,29)	0,154	[-0,340; 0,648]	0,538 0,275
Physical Component Score	46	43,25 (8,30)	45,74 (7,45)	1,42 (6,57)	24	43,67 (8,15)	44,63 (7,59)	1,23 (6,49)	0,028	[-0,465; 0,522]	0,910 0,932
Physical Functioning Score	46	43,63 (8,65)	45,06 (9,20)	0,37 (6,43)	24	45,31 (8,66)	45,18 (8,29)	0,16 (5,92)	0,034	[-0,459; 0,528]	0,891 0,974
Role Physical Score	46	43,24 (9,95)	44,76 (8,09)	0,73 (9,67)	24	41,84 (10,74)	41,62 (8,53)	0,93 (10,13)	-0,020	[-0,514; 0,473]	0,936 0,850
Bodily Pain Score	46	50,05 (10,63)	51,92 (9,41)	1,93 (11,75)	24	50,34 (10,32)	49,72 (11,12)	-0,96 (11,53)	0,244	[-0,251; 0,740]	0,330 0,263
General Health Score	46	41,41 (8,63)	43,83 (8,01)	1,26 (6,80)	24	40,89 (8,88)	41,83 (8,02)	1,29 (8,83)	-0,003	[-0,497; 0,490]	0,989 0,812
Vorherige Behandlung mit Sevelamer Ja											
Mental	169	50,23	49,07	-1,90 (9,81)	113	50,33 (9,54)	48,90	-0,84 (9,87)	-0,108	[-0,346; 0,130]	0,374

Studien Endpunkt	PA21				Vergleichstherapie				PA21 vs. Vergleichstherapie		
	n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durch-schnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)	n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durch-schnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)	SMD	95% KI	p-Wert[a]
Component Score		(10,06)	(9,99)				(10,43)				
Mental Health	169	50,06 (9,91)	49,58 (9,81)	-1,30 (9,13)	113	50,93 (9,65)	50,47 (9,72)	-0,02 (9,58)	-0,137	[-0,375; 0,102]	0,260
Role Emotional Score	170	44,41 (11,86)	42,83 (11,95)	-2,36 (11,12)	113	45,42 (11,54)	42,33 (12,91)	-2,83 (14,15)	0,038	[-0,199; 0,276]	0,751
Social Functioning Score	170	46,69 (10,00)	45,58 (9,76)	-1,74 (10,03)	113	47,13 (10,07)	46,78 (9,67)	0,09 (10,14)	-0,181	[-0,419; 0,057]	0,136
Vitality Score	169	49,80 (9,83)	49,44 (9,83)	-1,51 (8,91)	113	49,50 (9,90)	49,39 (9,81)	0,53 (7,58)	-0,242	[-0,481, -0,003]	0,047
Physical Component Score	169	41,98 (9,01)	41,66 (9,50)	-0,94 (7,84)	113	43,65 (8,88)	43,36 (8,27)	-0,32 (6,18)	-0,085	[-0,323; 0,153]	0,484
Physical Functioning Score	170	40,22 (10,60)	40,52 (10,39)	-0,57 (8,88)	113	42,29 (9,96)	42,45 (9,90)	0,10 (6,94)	-0,082	[-0,320; 0,156]	0,497
Role Physical Score	170	41,98 (9,82)	41,04 (9,97)	-1,52 (8,59)	113	42,47 (9,80)	40,76 (9,49)	-1,73 (10,25)	0,023	[-0,215; 0,261]	0,852
Bodily Pain Score	169	48,44 (10,22)	46,80 (10,86)	-2,51 (10,65)	113	50,19 (9,95)	49,55 (11,13)	-0,57 (9,39)	-0,190	[-0,429; 0,049]	0,118
General Health Score	170	43,42 (10,59)	43,43 (10,79)	-0,27 (8,98)	113	45,28 (9,82)	44,31 (9,95)	-0,58 (7,77)	0,036	[-0,202; 0,274]	0,766

Studien Endpunkt	PA21				Vergleichstherapie				PA21 vs. Vergleichstherapie		
	n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durch-schnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)	n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durch-schnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)	SMD	95% KI	p-Wert[a]
Vorherige Behandlung mit Sevelamer Nein											
Mental Component Score	331	48,29 (10,12)	48,03 (9,63)	-1,06 (9,53)	176	48,12 (9,85)	49,26 (9,57)	0,44 (8,36)	-0,164	[-0,347; 0,019]	0,079 0,762
Mental Health	331	48,29 (10,17)	48,09 (9,94)	-0,92 (9,60)	176	48,26 (9,93)	49,19 (9,32)	0,33 (8,36)	-0,136	[-0,319; 0,047]	0,145 0,986
Role Emotional Score	331	43,28 (11,66)	43,49 (10,42)	-0,94 (11,19)	175	43,69 (10,92)	44,20 (11,16)	0,02 (10,96)	-0,086	[-0,269; 0,097]	0,3580,418
Social Functioning Score	331	46,32 (9,56)	46,54 (9,25)	-0,42 (9,36)	176	45,76 (9,50)	46,83 (9,07)	0,29 (8,64)	-0,078	[-0,261; 0,105]	0,405 0,439
Vitality Score	331	49,83 (9,94)	50,44 (9,12)	-0,24 (8,01)	176	49,97 (9,46)	50,66 (9,32)	0,07 (8,20)	-0,038	[-0,221; 0,145]	0,681 0,168
Physical Component Score	331	42,98 (9,01)	44,23 (8,16)	0,50 (6,90)	176	43,35 (8,36)	43,32 (9,31)	-0,34 (6,83)	0,121	[-0,062; 0,304]	0,193 0,175
Physical Functioning Score	331	42,66 (10,12)	43,83 (9,53)	0,27 (7,73)	176	43,13 (9,95)	43,22 (10,27)	-0,35 (7,25)	0,082	[-0,101; 0,265]	0,378 0,276
Role Physical Score	330	41,19 (9,62)	41,73 (9,09)	-0,34 (8,91)	176	41,95 (9,37)	41,71 (9,64)	-0,49 (9,28)	0,016	[-0,167; 0,199]	0,864 0,962
Bodily Pain Score	331	48,14 (10,77)	49,34 (10,16)	0,12 (10,61)	176	48,58 (9,95)	48,09 (10,57)	-1,00 (10,92)	0,105	[-0,078; 0,288]	0,261 0,057

Studien Endpunkt	PA21				Vergleichstherapie				PA21 vs. Vergleichstherapie		
	n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durch-schnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)	n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durch-schnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)	SMD	95% KI	p-Wert[a]
General Health Score	331	42,28 (9,93)	42,99 (9,26)	0,34 (8,37)	176	41,70 (9,78)	43,48 (9,31)	1,39 (7,20)	-0,131	[-0,314; 0,052]	0,160 0,278
Region EU											
Mental Component Score	103	47,35 (9,81)	47,30 (8,97)	-1,90 (9,38)	58	45,81 (9,48)	46,99 (10,21)	0,94 (7,95)	-0,319	[-0,642; 0,005]	0,053
Mental Health	103	47,78 (9,73)	47,39 (9,33)	-2,26 (9,84)	58	46,26 (9,38)	47,58 (9,24)	1,13 (7,72)	-0,369	[-0,693, -0,045]	0,025
Role Emotional Score	103	42,02 (11,69)	43,63 (10,45)	-0,61 (10,98)	58	41,92 (11,00)	42,54 (11,47)	0,42 (10,42)	-0,095	[-0,417; 0,227]	0,562
Social Functioning Score	103	46,38 (9,44)	46,34 (9,21)	-2,04 (9,69)	58	44,21 (9,89)	45,58 (10,09)	0,60 (8,76)	-0,281	[-0,605; 0,042]	0,087
Vitality Score	103	49,82 (9,46)	50,32 (8,99)	-1,10 (7,96)	58	49,08 (9,44)	49,17 (9,73)	-0,56 (7,72)	-0,067	[-0,389; 0,254]	0,681
Physical Component Score	103	43,42 (8,81)	44,85 (8,29)	-0,25 (7,16)	58	43,87 (8,99)	43,89 (8,92)	-0,68 (6,80)	0,060	[-0,262; 0,382]	0,715
Physical Functioning Score	103	43,13 (10,59)	45,24 (9,57)	-0,09 (7,23)	58	42,94 (10,44)	43,12 (10,18)	-0,66 (6,84)	0,080	[-0,242; 0,402]	0,625
Role Physical	103	41,32 (9,44)	42,79 (8,79)	-0,11 (7,92)	58	41,70 (9,48)	41,55 (9,09)	-0,39 (8,02)	0,035	[-0,287; 0,357]	0,831

Studien	PA21				Vergleichstherapie				PA21 vs. Vergleichstherapie		
Endpunkt	n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durch-schnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)	n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durch-schnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)	SMD	95% KI	p-Wert[a]
Score											
Bodily Pain Score	103	48,80 (10,75)	48,63 (10,75)	-2,36 (10,80)	58	48,72 (11,06)	49,71 (11,09)	0,16 (10,66)	-0,233	[-0,556; 0,089]	0,155
General Health Score	103	40,85 (10,05)	41,97 (9,81)	-0,11 (8,53)	58	41,15 (9,84)	41,55 (9,62)	0,16 (8,48)	-0,031	[-0,352; 0,291]	0,851
Region USA											
Mental Component Score	230	50,83 (10,05)	50,50 (9,93)	-0,79 (9,34)	141	51,21 (9,45)	50,26 (10,17)	-0,44 (9,30)	-0,038	[-0,247; 0,172]	0,725
Mental Health	230	50,94 (10,06)	51,18 (9,92)	-0,18 (8,83)	141	51,79 (9,89)	51,85 (9,28)	0,48 (8,87)	-0,075	[-0,285; 0,135]	0,483
Role Emotional Score	230	44,47 (12,27)	43,73 (11,95)	-1,67 (11,22)	140	45,58 (11,62)	42,86 (12,82)	-2,41 (13,55)	0,061	[-0,149; 0,271]	0,567
Social Functioning Score	230	46,62 (10,21)	46,54 (9,65)	-0,30 (9,57)	141	47,52 (9,78)	46,39 (9,60)	-0,57 (9,17)	0,028	[-0,182; 0,238]	0,793
Vitality Score	230	50,25 (10,29)	50,13 (9,94)	-1,12 (8,45)	141	50,00 (9,70)	49,54 (9,92)	0,25 (7,47)	-0,170	[-0,380; 0,040]	0,113
Physical Component Score	230	41,89 (9,53)	41,86 (9,57)	-0,72 (7,02)	141	43,08 (8,88)	41,75 (9,49)	-1,07 (6,43)	0,052	[-0,158; 0,261]	0,628
Physical Functioning	230	40,14 (10,79)	40,49 (10,45)	-0,54 (8,33)	141	41,91 (10,37)	41,35 (10,45)	-0,36 (6,69)	-0,024	[-0,234; 0,186]	0,823

Studien	PA21				Vergleichstherapie				PA21 vs. Vergleichstherapie		
Endpunkt	**n**	**Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)**	**Letzter Wert post Baseline (SD)**	**Durch-schnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)**	**n**	**Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)**	**Letzter Wert post Baseline (SD)**	**Durch-schnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)**	**SMD**	**95% KI**	**p-Wert[a]**
Score											
Role Physical Score	230	41,74 (10,17)	41,78 (10,28)	-0,65 (8,45)	141	42,40 (9,97)	40,27 (9,93)	-1,77 (10,14)	0,122	[-0,088; 0,332]	0,255
Bodily Pain Score	229	48,07 (10,43)	47,32 (10,51)	-1,51 (9,60)	141	49,48 (9,43)	47,22 (11,30)	-2,09 (10,15)	0,060	[-0,150; 0,269]	0,577
General Health Score	230	44,71 (10,67)	44,63 (10,62)	-0,45 (8,84)	141	45,53 (9,75)	44,97 (10,14)	-0,13 (7,15)	-0,038	[-0,248; 0,172]	0,722
Region ROW											
Mental Component Score	167	47,31 (10,03)	46,13 (9,42)	-1,76 (10,16)	90	47,65 (9,72)	48,71 (9,06)	-0,11 (9,14)	-0,168	[-0,424; 0,089]	0,200 0,371
Mental HealthScore	167	46,59 (9,84)	45,78 (9,37)	-1,50 (9,93)	90	47,45 (9,29)	47,67 (9,30)	-0,87 (9,44)	-0,065	[-0,321; 0,192]	0,621 0,269
Role Emotional Score	168	43,73 (10,78)	42,41 (9,77)	-1,58 (11,28)	90	44,21 (10,35)	45,03 (10,52)	-0,04 (11,47)	-0,135	[-0,391; 0,121]	0,301 0,467
Social Functioning Score	168	46,26 (9,12)	45,70 (9,28)	-0,92 (9,58)	90	45,82 (9,34)	48,26 (8,13)	1,17 (9,63)	-0,218	[-0,474; 0,039]	0,096 0,176
Vitality Score	167	49,13 (9,55)	49,93 (8,84)	0,21 (8,39)	90	49,95 (9,70)	51,77 (8,58)	0,76 (8,82)	-0,064	[-0,320; 0,193]	0,626 0,788
Physical Component	167	43,17 (8,21)	44,51 (7,33)	1,18 (7,52)	90	43,83 (7,68)	45,45 (7,43)	1,04 (6,50)	0,019	[-0,237; 0,275]	0,885 0,976

Studien	PA21				Vergleichstherapie				PA21 vs. Vergleichstherapie		
Endpunkt	**n**	**Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)**	**Letzter Wert post Baseline (SD)**	**Durch-schnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)**	**n**	**Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)**	**Letzter Wert post Baseline (SD)**	**Durch-schnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)**	**SMD**	**95% KI**	**p-Wert[a]**
Score											
Physical Functioning Score	168	43,33 (9,06)	44,21 (8,79)	0,75 (8,38)	90	44,20 (8,68)	45,25 (9,14)	0,42 (7,96)	0,040	[-0,216; 0,296]	0,759 0,859
Role Physical Score	167	41,19 (9,12)	40,31 (8,32)	-1,25 (9,79)	90	42,08 (8,87)	42,86 (9,20)	-0,10 (9,91)	-0,117	[-0,373; 0,140]	0,372 0,339
Bodily Pain Score	168	48,12 (10,68)	49,99 (10,07)	1,23 (11,74)	90	49,15 (10,07)	50,24 (9,53)	0,51 (10,28)	0,064	[-0,192; 0,320]	0,625 0,258
General Health Score	168	40,85 (8,82)	41,79 (8,24)	1,08 (8,20)	90	40,50 (9,41)	43,44 (8,30)	2,10 (7,14)	-0,130	[-0,386; 0,127]	0,320 0,854
Rasse Weiß											
Mental Component Score	397	48,22 (10,11)	47,82 (9,71)	-1,44 (9,72)	222	47,71 (9,75)	48,62 (9,87)	0,22 (8,83)	-0,176	[-0,341, -0,011]	0,036
Mental Health Score	397	48,13 (9,92)	47,90 (9,77)	-1,12 (9,43)	222	48,04 (9,72)	48,98 (9,53)	0,25 (8,92)	-0,148	[-0,312; 0,017]	0,078
Role Emotional Score	398	43,32 (11,59)	43,23 (10,71)	-1,39 (11,13)	221	43,37 (11,35)	43,48 (11,68)	-0,41 (11,98)	-0,086	[-0,250; 0,079]	0,307
Social Functioning Score	398	46,05 (9,80)	46,05 (9,56)	-0,91 (9,63)	222	45,22 (9,80)	46,57 (9,46)	0,52 (9,28)	-0,150	[-0,314; 0,015]	0,074

Studien Endpunkt	PA21				Vergleichstherapie				PA21 vs. Vergleichstherapie		
	n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durch-schnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)	n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durch-schnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)	SMD	95% KI	p-Wert[a]
Vitality Score	397	49,09 (9,71)	49,54 (9,33)	-0,64 (8,30)	222	49,03 (9,77)	50,04 (9,52)	0,32 (8,10)	-0,117	[-0,281; 0,047]	0,163
Physical Component Score	397	42,34 (8,98)	43,39 (8,64)	0,22 (7,22)	222	43,06 (8,79)	43,56 (8,98)	-0,00 (6,55)	0,032	[-0,132; 0,197]	0,698
Physical Functioning Score	398	41,82 (10,20)	43,06 (9,74)	0,15 (7,69)	222	42,36 (10,05)	43,02 (10,14)	0,04 (7,13)	0,015	[-0,150; 0,179]	0,861
Role Physical Score	397	40,90 (9,54)	41,05 (9,21)	-0,78 (8,64)	222	41,61 (9,70)	41,44 (9,64)	-0,76 (9,53)	-0,002	[-0,167; 0,162]	0,978
Bodily Pain Score	398	48,01 (10,57)	48,67 (10,49)	-0,46 (10,80)	222	48,72 (10,30)	49,09 (10,51)	-0,24 (9,91)	-0,021	[-0,185; 0,143]	0,802
General Health Score	398	41,69 (10,01)	42,44 (9,57)	0,34 (8,50)	222	41,76 (9,51)	43,24 (9,38)	1,09 (7,42)	-0,093	[-0,257; 0,071]	0,268
Rasse Schwarz											
Mental Component Score	85	51,90 (9,84)	50,97 (9,74)	-0,64 (9,47)	60	53,42 (8,49)	52,11 (9,30)	-0,31 (9,50)	-0,035	[-0,365; 0,296]	0,837
Mental Health Score	85	51,79 (10,30)	51,95 (9,83)	0,03 (9,20)	60	53,97 (8,92)	53,14 (8,58)	0,17 (8,79)	-0,016	[-0,346; 0,315]	0,925
Role Emotional	85	44,71 (12,09)	43,08 (12,28)	-1,68 (11,37)	60	47,58 (10,15)	44,68 (12,34)	-2,26 (13,47)	0,047	[-0,283; 0,378]	0,779

Studien	PA21				Vergleichstherapie			PA21 vs. Vergleichstherapie		
Endpunkt	**n**	**Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)**	**Letzter Wert post Baseline (SD)**	**Durch-schnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)**	**n**	**Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)**	**Letzter Wert post Baseline (SD)**	**Durch-schnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)**	**SMD**	**95% KI**	**p-Wert[a]**
Score											
Social Functioning Score	85	48,04 (9,26)	47,08 (9,11)	-0,71 (10,00)	60	50,05 (8,54)	48,48 (8,38)	-0,50 (9,49)	-0,021	[-0,351; 0,310]	0,901
Vitality Score	85	53,15 (10,10)	53,08 (9,20)	-0,63 (8,23)	60	52,60 (8,24)	51,71 (8,69)	0,49 (7,62)	-0,140	[-0,471; 0,191]	0,405
Physical Component Score	85	43,84 (9,21)	43,38 (9,20)	-1,02 (7,43)	60	45,00 (7,45)	42,78 (8,34)	-1,48 (6,37)	0,064	[-0,266; 0,395]	0,703
Physical Functioning Score	85	41,34 (11,21)	41,33 (11,12)	-0,68 (10,10)	60	44,65 (8,97)	43,12 (9,48)	-0,80 (7,22)	0,013	[-0,317; 0,344]	0,937
Role Physical Score	85	43,52 (9,82)	43,40 (9,91)	-0,24 (9,18)	60	43,80 (8,59)	41,51 (9,34)	-1,24 (10,19)	0,103	[-0,227; 0,434]	0,539
Bodily Pain Score	84	49,21 (10,69)	47,93 (10,52)	-2,07 (10,79)	60	51,25 (8,82)	47,79 (11,61)	-2,65 (12,00)	0,051	[-0,280; 0,382]	0,762
General Health Score	85	47,07 (9,88)	46,11 (10,49)	-1,21 (9,36)	60	47,53 (9,97)	45,97 (9,71)	-1,11 (7,79)	-0,011	[-0,342; 0,319]	0,947
Rasse Andere											
Mental Component Score	18	51,31 (9,39)	48,54 (9,31)	-2,66 (8,39)	7	49,61 (10,58)	39,41 (7,22)	-6,87 (7,73)	0,494	[-0,391; 1,380]	0,263 0,313
Mental	18	51,95	47,96	-4,65 (10,21)	7	47,67 (11,97)	42,65 (7,46)	-1,49 (7,53)	-0,318	[-1,197; 0,560]	0,467

Studien Endpunkt	PA21				Vergleichstherapie				PA21 vs. Vergleichstherapie		
	n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durch-schnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)	n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durch-schnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)	SMD	95% KI	p-Wert[a]
Health Score		(10,17)	(10,58)								0,691
Role Emotional Score	18	46,44 (12,74)	44,95 (10,10)	-0,78 (11,86)	7	46,88 (10,45)	32,79 (10,58)	-12,93 (8,46)	1,062	[0,132; 1,992]	0,022 0,038
Social Functioning Score	18	47,31 (9,66)	45,64 (8,25)	-0,84 (7,14)	7	46,76 (10,47)	40,15 (9,09)	-3,58 (3,79)	0,412	[-0,469; 1,294]	0,348 0,517
Vitality Score	18	49,12 (9,66)	48,14 (8,84)	-1,48 (9,95)	7	48,31 (12,53)	40,72 (11,76)	-4,24 (4,49)	0,301	[-0,576; 1,179]	0,491 0,593
Physical Component Score	18	42,41 (8,68)	42,55 (8,41)	0,17 (7,15)	7	42,79 (9,89)	40,83 (11,86)	-1,05 (8,70)	0,157	[-0,718; 1,031]	0,719 0,941
Physical Functioning Score	18	42,16 (9,95)	41,48 (8,12)	-0,54 (7,73)	7	40,10 (13,34)	37,86 (14,44)	-1,64 (6,48)	0,144	[-0,730; 1,018]	0,741 0,961
Role Physical Score	18	43,61 (10,88)	42,06 (10,30)	-2,25 (11,00)	7	44,43 (11,12)	36,63 (9,82)	-5,45 (10,03)	0,288	[-0,589; 1,166]	0,510 0,640
Bodily Pain Score	18	48,61 (10,04)	46,90 (9,73)	-1,41 (6,79)	7	46,59 (6,91)	42,41 (12,00)	-4,03 (6,04)	0,384	[-0,496; 1,265]	0,381 0,785
General Health Score	18	42,66 (10,03)	44,13 (8,93)	2,01 (5,32)	7	45,74 (11,67)	43,41 (12,42)	0,48 (4,31)	0,292	[-0,585; 1,170]	0,505 0,768
Ethnizität Hispanisch o. Latino											

Studien	PA21				Vergleichstherapie				PA21 vs. Vergleichstherapie		
Endpunkt	n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durch-schnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)	n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durch-schnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)	SMD	95% KI	p-Wert[a]
Mental Component Score	63	48,60 (10,48)	49,05 (9,55)	-0,59 (8,70)	35	46,50 (10,50)	47,78 (10,25)	0,89 (8,29)	-0,172	-0,586; 0,242	0,413
Mental Health	63	48,58 (10,47)	49,66 (9,78)	0,12 (8,94)	35	47,01 (11,57)	49,67 (10,55)	2,09 (10,59)	-0,204	-0,618; 0,210	0,331
Role Emotional Score	63	43,07 (12,64)	42,79 (11,55)	-0,88 (10,54)	35	40,68 (12,74)	40,65 (13,36)	-0,40 (12,32)	-0,043	-0,456; 0,370	0,837
Social Functioning Score	63	46,23 (9,69)	47,71 (8,12)	0,80 (8,16)	35	45,73 (10,03)	46,74 (10,16)	0,57 (8,32)	0,027	-0,386; 0,440	0,898
Vitality Score	63	50,57 (9,49)	50,15 (8,22)	-1,70 (7,63)	35	50,57 (9,87)	50,99 (10,30)	0,17 (8,67)	-0,231	-0,645; 0,184	0,272
Physical Component Score	63	43,14 (7,72)	43,75 (7,95)	0,26 (6,83)	35	44,71 (8,38)	45,01 (8,83)	-0,14 (5,91)	0,060	-0,353; 0,474	0,773
Physical Functioning Score	63	42,49 (8,53)	42,75 (8,50)	-0,00 (7,63)	35	42,19 (10,44)	43,98 (10,29)	1,52 (6,99)	-0,204	-0,618; 0,211	0,333
Role Physical Score	63	41,28 (9,70)	42,33 (10,16)	0,86 (8,13)	35	41,38 (11,25)	40,99 (10,68)	-1,22 (10,11)	0,232	-0,183; 0,646	0,271
Bodily Pain Score	63	47,00 (9,79)	47,64 (9,09)	-0,15 (8,65)	35	49,18 (10,33)	49,04 (12,07)	-0,69 (10,25)	0,058	-0,355; 0,472	0,781
General Health	63	44,59 (9,92)	45,14 (10,15)	-0,32 (8,58)	35	45,23 (8,21)	46,43 (10,27)	1,00 (5,96)	-0,170	-0,584; 0,244	0,419

Studien	PA21				Vergleichstherapie				PA21 vs. Vergleichstherapie		
Endpunkt	n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durch-schnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)	n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durch-schnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)	SMD	95% KI	p-Wert[a]
Score											
Ethnizität Nicht-Hispanisch o. Latino											
Mental Component Score	437	49,07 (10,09)	48,29 (9,79)	-1,46 (9,76)	254	49,30 (9,65)	49,31 (9,85)	-0,19 (9,08)	-0,132	-0,287; 0,022	0,093 0,917
Mental Health	437	49,00 (10,05)	48,45 (9,93)	-1,22 (9,51)	254	49,60 (9,65)	49,69 (9,35)	-0,07 (8,56)	-0,125	-0,280; 0,030	0,113 0,692
Role Emotional Score	438	43,79 (11,61)	43,33 (10,88)	-1,49 (11,27)	253	44,83 (10,92)	43,86 (11,64)	-1,20 (12,39)	-0,025	-0,180; 0,129	0,748 0,942
Social Functioning Score	438	46,49 (9,73)	46,00 (9,59)	-1,11 (9,78)	254	46,37 (9,72)	46,82 (9,19)	0,16 (9,37)	-0,132	-0,286; 0,023	0,095 0,483
Vitality Score	437	49,71 (9,95)	50,09 (9,53)	-0,52 (8,43)	254	49,69 (9,61)	50,05 (9,42)	0,26 (7,86)	-0,095	-0,250; 0,060	0,229 0,556
Physical Component Score	437	42,53 (9,19)	43,30 (8,82)	-0,03 (7,32)	254	43,32 (8,58)	43,10 (8,91)	-0,36 (6,67)	0,047	-0,107; 0,202	0,549 0,969
Physical Functioning Score	438	41,64 (10,61)	42,70 (10,15)	-0,02 (8,21)	254	42,87 (9,90)	42,77 (10,10)	-0,41 (7,12)	0,050	-0,105; 0,204	0,527 0,274
Role Physical Score	437	41,52 (9,70)	41,38 (9,29)	-0,97 (8,89)	254	42,25 (9,31)	41,38 (9,44)	-0,94 (9,63)	-0,004	-0,158; 0,151	0,963 0,304
Bodily Pain	437	48,43	48,60	-0,85	254	49,22	48,61	-0,85	-0,000	-0,155; 0,154	0,997

Studien	**PA21**				**Vergleichstherapie**				**PA21 vs. Vergleichstherapie**		
Endpunkt	**n**	**Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)**	**Letzter Wert post Baseline (SD)**	**Durch-schnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)**	**n**	**Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)**	**Letzter Wert post Baseline (SD)**	**Durch-schnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)**	**SMD**	**95% KI**	**p-Wert[a]**
Score		(10,67)	(10,65)	(10,95)		(9,94)	(10,64)	(10,36)			0,818
General Health Score	438	42,43 (10,20)	42,85 (9,72)	0,20 (8,58)	254	42,85 (10,11)	43,44 (9,42)	0,57 (7,67)	-0,044	-0,199; 0,110	0,573 0,603
Begleitmedikation Ja											
Mental Component Score	389	50,13 (9,97)	49,14 (10,00)	-1,49 (9,64)	235	49,26 (9,56)	49,10 (9,98)	0,17 (9,36)	-0,174	[-0,337, -0,012]	0,035
Mental Health Score	389	50,16 (9,90)	49,43 (10,02)	-1,18 (9,57)	235	49,75 (9,64)	49,80 (9,49)	0,40 (9,04)	-0,169	[-0,331, -0,007]	0,041
Role Emotional Score	390	44,44 (11,71)	43,59 (11,29)	-1,71 (10,87)	235	44,35 (11,37)	43,31 (12,09)	-0,86 (12,79)	-0,073	[-0,235, 0,089]	0,374
Social Functioning Score	390	47,12 (9,76)	46,42 (9,63)	-1,13 (9,68)	235	46,64 (9,78)	46,78 (9,42)	0,32 (9,49)	-0,151	[-0,313, 0,011]	0,068
Vitality Score	389	50,52 (10,03)	50,39 (9,59)	-0,94 (8,49)	235	49,79 (9,51)	49,83 (9,39)	0,30 (7,87)	-0,150	[-0,312, 0,012]	0,069
Physical Component Score	389	42,79 (9,24)	43,05 (9,05)	-0,41 (7,34)	235	43,57 (8,56)	43,14 (8,98)	-0,38 (6,51)	-0,004	[-0,166, 0,158]	0,958
Physical Functioning Score	390	41,80 (10,47)	42,27 (10,12)	-0,39 (7,93)	235	42,74 (9,94)	42,79 (9,99)	-0,01 (6,88)	-0,050	[-0,212, 0,111]	0,541

Studien Endpunkt	PA21				Vergleichstherapie				PA21 vs. Vergleichstherapie		
	n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durch-schnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)	n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durch-schnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)	SMD	95% KI	p-Wert[a]
Role Physical Score	390	42,07 (9,92)	41,75 (9,70)	-0,89 (8,72)	235	42,17 (9,46)	41,07 (9,71)	-0,82 (9,77)	-0,008	[-0,170, 0,154]	0,926
Bodily Pain Score	389	48,83 (10,73)	48,20 (10,72)	-1,55 (10,78)	235	49,45 (9,84)	48,38 (10,80)	-1,04 (10,46)	-0,047	[-0,209, 0,115]	0,567
General Health Score	390	43,37 (10,57)	43,59 (10,09)	-0,05 (8,70)	235	43,62 (9,88)	43,98 (9,69)	0,63 (7,56)	-0,081	[-0,243, 0,080]	0,324
Begleitmedikation Nein											
Mental Component Score	111	45,43 (9,84)	45,72 (8,38)	-0,85 (9,61)	54	47,95 (10,56)	49,20 (9,61)	-1,09 (7,11)	0,028	-0,298, 0,353	0,868 0,272
Mental Health Score	111	45,05 (9,77)	45,68 (8,97)	-0,59 (8,99)	54	47,63 (10,71)	49,22 (9,52)	-0,73 (7,91)	0,016	-0,309, 0,341	0,923 0,313
Role Emotional Score	111	41,31 (11,54)	42,12 (9,63)	-0,38 (12,19)	53	44,48 (10,54)	44,18 (11,02)	-2,17 (10,27)	0,154	-0,174, 0,481	0,357 0,221
Social Functioning Score	111	44,32 (9,29)	45,51 (8,70)	0,05 (9,31)	54	44,98 (9,54)	46,94 (8,81)	-0,28 (8,11)	0,036	-0,289, 0,361	0,827 0,311
Vitality Score	111	47,58 (9,11)	49,07 (8,51)	0,27 (7,73)	54	49,75 (10,12)	51,61 (9,99)	0,00 (8,36)	0,033	-0,292, 0,359	0,840 0,320
Physical Component	111	42,05 (8,25)	44,45 (7,34)	1,50 (6,78)	54	43,10 (8,58)	44,17 (8,58)	-0,12 (6,89)	0,236	-0,090, 0,563	0,154 0,203

Studien / Endpunkt	PA21				Vergleichstherapie				PA21 vs. Vergleichstherapie		
	n	Durchschnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durchschnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)	n	Durchschnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durchschnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)	SMD	95% KI	p-Wert[a]
Score											
Physical Functioning Score	111	41,59 (10,04)	44,25 (9,18)	1,31 (8,74)	54	43,01 (10,03)	43,47 (10,74)	-0,89 (8,12)	0,256	-0,070, 0,583	0,123 0,073
Role Physical Score	110	39,59 (8,70)	40,59 (8,19)	-0,20 (9,16)	54	42,10 (9,86)	42,48 (8,99)	-1,62 (9,33)	0,153	-0,173, 0,479	0,356 0,380
Bodily Pain Score	111	46,39 (9,81)	49,46 (9,47)	1,98 (9,92)	54	48,30 (10,45)	49,88 (10,79)	0,08 (9,79)	0,191	-0,135, 0,517	0,250 0,217
General Health Score	111	40,57 (8,52)	41,55 (8,54)	0,77 (8,14)	54	41,14 (9,99)	43,03 (8,98)	0,58 (7,17)	0,024	-0,301, 0,349	0,883 0,567

a: P-Wert für den Unterschied in der durchschnittlichen Veränderung bei Studienende im Vergleich zu Baseline; der zweite angegebene p-Wert stellt den p-Wert der Interaktion für die jeweilige Subgruppe dar.

n = Anzahl der Patienten in der Auswertung

vs. = versus

SD = Standardabweichung

FAS = Full Analysis Set

Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

4.3.1.3.2.3.2 <Endpunkt Tablettenlast („pill burden“)> – RCT

Tabelle 4-169: Subgruppenergebnisse für < Endpunkt Tablettenlast („pill burden“)> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS**

Parameter	Subgruppen-merkmal	PA21		Vergleichstherapie		PA21 vs. Vergleichstherapie			p-Wert der Interaktion
		Patienten in der Auswertung (n)	Mittelwert Tabletten-anzahl pro Tag (SD)	Patienten in der Auswertung (n)	Mittelwert Tabletten-anzahl pro Tag (SD)	SMD	95% KI	p-Wert[g]	
Alters-gruppe	< 65 Jahre	40	7,4 (2,09)	14	5,2 (1,29)	1,119	[0,472; 1,766]	<0,001	0,440
	≥ 65 Jahre	31	7,1 (2,37)	10	5,6 (0,40)	0,685	-0,045; 1,415	0,062	
Geschlecht	Männlich	41	7,4 (2,17)	14	5,2 (1,30)	1,085	0,443; 1,727	<0,001	0,428
	Weiblich	30	7,1 (2,29)	10	5,7 (0,33)	0,704	-0,030; 1,438	0,056	
Region	EU	65	7,2 (2,21)	21	5,4 (1,10)	0,900	0,390; 1,411	<0,001	0,718
	USA	6	7,5 (2,33)	3	5,2 (0,31)	1,061	-0,472; 2,593	0,135	
Rasse	Weiss	69	7,3 (2,23)	23	5,4 (1,05)	0,928	0,436; 1,419	<0,001	0,800
	Schwarz	1	5,9 ()	0	0	0	0	0	
	Andere	1	7,7 ()	1	5,1 ()	0	0	0	
Begleit-medikation	Ja	32	7,1 (2,58)	16	5,2 (1,20)	0,853	0,227; 1,479	0,007	0,741
	Nein	39	7,4 (1,87)	8	5,7 (0,40)	0,918	0,133; 1,703	0,020	

n = Anzahl Patienten in der Auswertung
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das FAS mit N = 98 Patienten.
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
FAS = Full Analysis Set
KI = Konfidenzintervall

In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-170: Subgruppenergebnisse für < Endpunkt Tablettenlast („pill burden“)> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS**

Parameter	Subgruppen-merkmal	PA21		Vergleichstherapie		PA21 vs. Vergleichstherapie			p-Wert der Interaktion
		Patienten in der Auswertung (n)	Mittelwert Tabletten-anzahl pro Tag (SD)	Patienten in der Auswertung (n)	Mittelwert Tabletten-anzahl pro Tag (SD)	SMD	95% KI	p-Wert[g]	
Alters-gruppe	< 65 Jahre	501	3,3 (1,14)	241	8,5 (3,19)	-2,574	[-2,776; -2,372]	<0,001	<0,001
	≥ 65 Jahre	193	2,8 (1,04)	106	7,1 (2,82)	-2,282	[-2,582; -1,982]	<0,001	
Geschlecht	Männlich	383	3,2 (1,10)	219	8,0 (3,02)	-2,380	-2,594; -2,166	<0,001	0,203
	Weiblich	311	3,0 (1,17)	128	8,2 (3,38)	-2,486	[-2,749; -2,222]	<0,001	
Dialysetyp	HD	638	3,1 (1,14)	319	8,1 (3,15)	-2,436	[-2,610; -2,263]	<0,001	0,454
	PD	56	3,1 (1,03)	28	7,7 (3,21)	-2,256	[-2,829; -1,683]	<0,001	
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	259	2,9 (1,06)	137	7,8 (2,98)	-2,552	[-2,825; -2,278]	<0,001	0,866
	Nein	435	3,3 (1,14)	210	8,2 (3,25)	-2,373	[-2,583; -2,164]	<0,001	
Region	EU	156	3,3 (1,16)	76	7,8 (2,70)	-2,471	[-2,827; -2,115]	<0,001	<0,001
	USA	334	2,8 (1,04)	170	7,4 (2,88)	-2,474	[-2,714; -2,234]	<0,001	
	ROW	204	3,6 (1,04)	101	9,4 (3,49)	-2,674	[-2,994; -2,353]	<0,001	
Rasse	Weiss	538	3,2 (1,12)	263	8,3 (3,27)	-2,448	[-2,638; -2,258]	<0,001	0,059
	Schwarz	127	2,8 (1,16)	75	7,2 (2,62)	-2,358	[-2,726; -1,990]	<0,001	
	Andere	29	2,7 (0,91)	9	8,2 (2,29)	-3,975	[-5,180; -2,771]	<0,001	
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	88	2,7 (1,00)	38	8,0 (3,37)	-2,576	-3,075, -2,076	<0,001	0,425
	Nicht-Hipanisch o. Latino	606	3,2 (1,14)	309	8,1 (3,13)	-2,402	-2,578, -2,226	<0,001	

Begleit-medikation	Ja	370	2,8 (1,09)	187	7,5 (2,88)	-2,448	[-2,676; -2,221]	<0,001	0,007
	Nein	324	3,5 (1,10)	160	8,8 (3,31)	-2,533	[-2,781; -2,285]	<0,001	

n = Anzahl Patienten in der Auswertung
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das FAS mit N = 1.041 Patienten.
vs. = versus
SMD = Standardized Mean Difference
SD = Standardabweichung
FAS = Full Analysis Set
KI = Konfidenzintervall
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-171: Subgruppenergebnisse für < Endpunkt Tablettenlast („pill burden“)> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation FAS**

Parameter	Subgruppen-merkmal	PA21		Vergleichstherapie		PA21 vs. Vergleichstherapie			p-Wert der Interaktion
		Patienten in der Auswertung (n)	Mittelwert Tabletten-anzahl pro Tag (SD)	Patienten in der Auswertung (n)	Mittelwert Tabletten-anzahl pro Tag (SD)	SMD	95% KI	p-Wert[g]	
Alters-gruppe	< 65 Jahre	501	3,5 (1,27)	241	9,2 (3,61)	-2,489	-2,689, -2,290	<0,001	0,001
	≥ 65 Jahre	193	2,9 (1,10)	106	7,5 (3,19)	-2,230	-2,527, -1,932	<0,001	
Geschlecht	Männlich	383	3,4 (1,20)	219	8,7 (3,45)	-2,318	-2,530, -2,106	<0,001	0,538
	Weiblich	311	3,2 (1,31)	128	8,7 (3,76)	-2,381	-2,640, -2,121	<0,001	
Dialysetyp	HD	638	3,3 (1,25)	319	8,7 (3,55)	-2,386	-2,558, -2,214	<0,001	0,158
	PD	56	3,5 (1,29)	28	8,2 (3,74)	-1,940	-2,485, -1,396	<0,001	
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	259	3,0 (1,16)	137	8,4 (3,26)	-2,552	-2,825, -2,278	<0,001	0,824
	Nein	435	3,5 (1,27)	210	8,9 (3,74)	-2,266	-2,472, -2,060	<0,001	
Region	EU	156	3,4 (1,27)	76	8,2 (2,95)	-2,423	-2,776, -2,070	<0,001	<0,001
	USA	334	2,9 (1,11)	170	8,0 (3,23)	-2,453	-2,693, -2,214	<0,001	
	ROW	204	3,9 (1,17)	101	10,3 (4,03)	-2,522	-2,835, -2,210	<0,001	
Rasse	Weiss	538	3,4 (1,25)	263	9,0 (3,69)	-2,378	-2,566, -2,190	<0,001	0,078
	Schwarz	127	2,9 (1,22)	75	7,6 (2,96)	-2,319	-2,684, -1,953	<0,001	
	Andere	29	2,8 (0,94)	9	8,6 (3,07)	-3,390	-4,489, -2,291	<0,001	
Begleit-medikation	Ja	530	3,2 (1,23)	276	8,5 (3,47)	-2,347	-2,532, -2,162	<0,001	0,203
	Nein	164	3,7 (1,23)	71	9,5 (3,82)	-2,472	-2,831, -2,114	<0,001	

Parameter	Subgruppen-merkmal	PA21		Vergleichstherapie		PA21 vs. Vergleichstherapie			p-Wert der Interaktion
		Patienten in der Auswertung (n)	Mittelwert Tabletten-anzahl pro Tag (SD)	Patienten in der Auswertung (n)	Mittelwert Tabletten-anzahl pro Tag (SD)	SMD	95% KI	p-Wert[g]	
n = Anzahl Patienten in der Auswertung Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das FAS mit N = 1.041 Patienten. vs. = versus SD = Standardabweichung SMD = Standardized Mean Difference FAS = Full Analysis Set KI = Konfidenzintervall Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]									

4.3.1.3.2.4 <Sicherheit> – RCT

4.3.1.3.2.4.1 <Endpunkt Patienten mit unerwünschtem Ereignis (UE)> – RCT

Tabelle 4-172: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit unerwünschtem Ereignis (UE)> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	28 / 45 (62,2 5)	10 / 16 (62,5 %)	0,996 [0,640; 1,550] 0,984	0,521	0,988 [0,304; 3,209] 0,984	0,278 [-44,797; 45,353] 0,990
	≥ 65 Jahre	20 / 31 (64,5 %)	5 / 10 (50,0 %)	1,290 [0,659; 2,528] 0,458		1,818 [0,430; 7,685] 0,416	-14,516 [-66,672; 37,639] 0,585
Geschlecht	Männlich	29 / 46 (63,0 %)	7 / 15 (46,7 %)	1,351 [0,753; 2,424] 0,313	0,262	1,950 [0,600; 6,331] 0,267	-16,377 [-57,869; 25,115] 0,439
	Weiblich	19 / 30 (63,3 %)	8 / 11 (72,7 %)	0,871 [0,554; 1,370] 0,549		0,648 [0,142; 2,963] 0,576	9,394 [-48,492; 67,280] 0,750
Region	EU	40 / 67 (59,7 %)	11 / 22 (50,0 %)	1,194 [0,752; 1,895] 0,452	0,976	1,481 [0,563; 3,900] 0,426	-9,701 [-44,563; 25,161] 0,585
	USA	8 / 9 (88,9 %)	4 / 4 (100,0 %)	n.a.		n.a.	11,111 [-104,637; 126,859] 0,851
Rasse	Weiss	45 / 72 (62,5 %)	14 / 25 (56,0 %)	1,116 [0,755; 1,650] 0,582	0,999	1,310 [0,520; 3,295] 0,567	-6,500 -41,054; 28,054] 0,712
	Schwarz	1 / 2 (50,0 %)	0 / 0 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	2 / 2 (100,0 %)	1 / 1 (100,0 %)	n.a.		n.a.	0,000 [-240,046; 240,046] 1,000
Begleit-medikation	Ja	24 / 36 (66,7 %)	11 / 17 (64,7 %)	1,030 [0,677; 1,568] 0,889	0,576	1,091 [0,325; 3,667] 0,888	-1,961 [-48,582; 44,660] 0,934
	Nein	24 / 40 (60,0 %)	4 / 9 (44,4 %)	1,350 [0,623; 2,925]		1,875 [0,436; 8,066]	-15,556 [-65,287; 34,176]

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
				0,447		0,398	0,540

In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 102 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-173: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit unerwünschtem Ereignis (UE)> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	419 / 510 (82,2 %)	186 / 242 (76,9 %)	1,069 [0,987; 1,158] 0,103	0,161	1,386 [0,953; 2,017] 0,088	-5,297 [-18,858; 8,263] 0,444
	≥ 65 Jahre	174 / 197 (88,3 %)	81 / 106 (76,4 %)	1,156 [1,028; 1,300] 0,016		2,335 [1,250; 4,361] 0,008	-11,910 [-33,103; 9,284] 0,271
Geschlecht	Männlich	330 / 394 (83,8 %)	160 / 219 (73,1 %)	1,146 [1,046; 1,256] 0,003	0,104	1,901 [1,273; 2,839] 0,002	-10,697 [-25,182; 3,788] 0,148
	Weiblich	263 / 313 (84,0 %)	107 / 129 (82,9 %)	1,013 [0,924; 1,111] 0,783		1,081 [0,624; 1,874] 0,780	-1,080 [-19,792; 17,632] 0,910
Dialysetyp	HD	552 / 650 (84,9 %)	244 / 319 (76,5 %)	1,110 [1,036; 1,189] 0,003	0,096	1,731 [1,237; 2,424] 0,001	-8,434 [-20,363; 3,495] 0,166
	PD	41 / 57 (71,9 %)	23 / 29 (79,3 %)	0,907 [0,709; 1,161] 0,438		0,668 [0,230; 1,945] 0,460	7,381 [-31,803; 46,564] 0,712
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	243 / 264 (92,0 %)	107 / 137 (78,1 %)	1,179 [1,071; 1,297] <0,001	0,007	3,244 [1,777; 5,925] <0,001	-13,943 [-32,730; 4,843] 0,146
	Nein	350 / 443 (79,0 %)	160 / 211 (75,8 %)	1,042 [0,952; 1,140] 0,372		1,200 [0,813; 1,771] 0,360	-3,177 [-17,550; 11,195] 0,665

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Region	EU	136 / 159 (85,5 %)	64 / 77 (83,1 %)	1,029 [0,913; 1,159] 0,637	0,144	1,201 [0,572; 2,523] 0,628	-2,418 [-27,344; 22,508] 0,849
	USA	311 / 343 (90,7 %)	136 / 170 (80,0 %)	1,133 [1,044; 1,231] 0,003		2,430 [1,440; 4,099] <0,001	-10,671 [-27,473; 6,132] 0,213
	ROW	146 / 205 (71,2 %)	67 / 101 (66,3 %)	1,074 [0,911; 1,265] 0,396		1,256 [0,753; 2,095] 0,383	-4,883 [-24,524; 14,758] 0,626
Rasse	Weiss	451 / 548 (82,3 %)	200 / 264 (75,8 %)	1,086 [1,004; 1,175] 0,039	0,650	1,488 [1,041; 2,126] 0,029	-6,542 [-19,500; 6,417] 0,322
	Schwarz	117 / 130 (90,0 %)	60 / 75 (80,0 %)	1,125 [0,991; 1,277] 0,069		2,250 [1,006; 5,034] 0,048	-10,000 [-35,994; 15,994] 0,451
	Andere	25 / 29 (86,2 %)	7 / 9 (77,8 %)	1,108 [0,759; 1,618] 0,594		1,786 [0,269; 11,856] 0,548	-8,429 [-75,225; 58,367] 0,805
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	83 / 90 (92,2 %)	28 / 38 (73,7 %)	1,252 [1,025; 1,528] 0,027	0,053	4,235 [1,472; 12,181] 0,007	-18,538 [-52,280; 15,204] 0,282
	Nicht-Hispanisch o. Latino	510 / 617 (82,7 %)	239 / 310 (77,1 %)	1,072 [0,999; 1,151] 0,053		1,416 [1,011; 1,983] 0,043	-5,561 [-17,686; 6,563] 0,369
Begleit-medikation	Ja	343 / 380 (90,3 %)	157 / 188 (83,5 %)	1,081 [1,006; 1,161] 0,033	0,525	1,830 [1,096; 3,058] 0,021	-6,753 [-22,935; 9,430] 0,413
	Nein	250 / 327 (76,5 %)	110 / 160 (68,8 %)	1,112 [0,986; 1,255] 0,084		1,476 [0,969; 2,248] 0 [070	-7,703 [-23,667; 8,262] 0,344

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
OR = Odds Ratio ARR = Absolute Risikoreduktion SAF = Safety Set KI = Konfidenzintervall Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 1.055 Patienten. Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-174: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit unerwünschtem Ereignis (UE)> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	449 / 510 (88,0 %)	215 / 242 (88,8 %)	0,991 [0,938; 1,047] 0,746	0,372	0,924 [0,571; 1,496] 0,749	0,804 [-13,596; 15,203] 0,913
	≥ 65 Jahre	179 / 197 (90,9 %)	93 / 106 (87,7 %)	1,036 [0,952; 1,126] 0,413		1,390 [0,653; 2,961] 0,393	-3,127 [-25,379; 19,125] 0,783
Geschlecht	Männlich	350 / 394 (88,8 %)	188 / 219 (85,8 %)	1,035 [0,970; 1,103] 0,296	0,089	1,312 [0,801; 2,147] 0,280	-2,988 [-18,389; 12,413] 0,704
	Weiblich	278 / 313 (88,8 %)	120 / 129 (93,0 %)	0,955 [0,898; 1,015] 0,140		0,596 [0,278; 1,278] 0,183	4,205 [-15,442; 23,853] 0,675
Dialysetyp	HD	579 / 650 (89,1 %)	281 / 319 (88,1 %)	1,011 [0,963; 1,061] 0,652	0,298	1,103 [0,725; 1,677] 0,647	-0,989 [-13,588; 11,609] 0,878
	PD	49 / 57 (86,0 %)	27 / 29 (93,1 %)	0,923 [0,799; 1,067] 0,278		0,454 [0,090; 2,291] 0,339	7,139 [-35,437; 49,714] 0,742
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	248 / 264 (93,9 %)	123 / 137 (89,8 %)	1,046 [0,981; 1,116] 0,167	0,108	1,764 [0,834; 3,732] 0,137	-4,158 [-23,867; 15,550] 0,679
	Nein	380 / 443 (85,8 %)	185 / 211 (87,7 %)	0,978 [0,918; 1,042] 0,497		0,848 [0,520; 1,383] 0,508	1,899 [-13,398; 17,196] 0,808
Region	EU	143 / 159 (89,9 %)	72 / 77 (93,5 %)	0,962 [0,889; 1,040] 0,331	0,362	0,621 [0,219; 1,762] 0,370	3,569 [-22,580; 29,719] 0,789
	USA	322 / 343 (93,9 %)	155 / 170 (91,2 %)	1,030 [0,975; 1,087] 0,289		1,484 [0,744; 2,958] 0,262	-2,701 [-20,341; 14,939] 0,764
	ROW	163 / 205 (79,5 %)	81 / 101 (80,2 %)	0,991 [0,880; 1,117] 0,888		0,958 [0,528; 1,738] 0,888	0,686 [-20,622; 21,994] 0,950
Rasse	Weiss	481 / 548 (87,8 %)	234 / 264 (88,6 %)	0,990 [0,939; 1,044] 0,719	0,453	0,920 [0,582; 1,455] 0,723	0,863 [-12,940; 14,665] 0,903

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
	Schwarz	121 / 130 (93,1 %)	66 / 75 (88,0 %)	1,058 [0,961; 1,164] 0,251		1,833 [0,694; 4,843] 0,221	5,077 [-32,017; 21,863] 0,712
	Andere	26 / 29 (89,7 %)	8 / 9 (88,9 %)	1,009 [0,776; 1,311] 0,949		1,083 [0,098; 11,917] 0,948	-0,766 [-71,347; 69,814] 0,983
Begleit-medikation	Ja	491 / 540 (90,9 %)	255 / 277 (92,1 %)	0,988 [0,946; 1,032] 0,579	0,176	0,865 [0,511; 1,462] 0,587	1,132 [-12,737; 15,001] 0,873
	Nein	137 / 167 (82,0 %)	53 / 71 (74,6 %)	1,099 [0,943; 1,281] 0,227		1,551 [0,798; 3,015] 0,196	-7,388 [-31,731; 16,955] 0,552

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 1.055 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

4.3.1.3.2.4.2 <Endpunkt Patienten mit schwerwiegendem unerwünschten Ereignis (SUE)> – RCT

Tabelle 4-175: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit schwerwiegendem unerwünschten Ereignis (SUE)> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	3 / 45 (6,7 %)	2 / 16 (12,5 %)	0,533 [0,098; 2,907] 0,468	0,973	0,500 [0,076; 3,305] 0,472	5,833 [-13,062; 24,728] 0,545
	≥ 65 Jahre	1 / 31 (3,2 %)	0 / 10 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	4 / 46 (8,7 %)	0 / 15 (0,0 %)	n.a.	0,941	n.a.	n.a.
	Weiblich	0 / 30 (0,0 %)	2 / 11 (18,2 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Region	EU	2 / 67 (3,0 %)	1 / 22 (4,5 %)	0,657 [0,063; 6,897] 0,726	0,881	0,646 [0,056; 7,490] 0,727	1,560 [-8,262; 11,383] 0,756
	USA	2 / 9 (22,2 %)	1 / 4 (25,0 %)	0,889 [0,110; 7,198] 0,912		0,857 [0,055; 13,479] 0,913	2,778 [-55,096; 60,652] 0,925
Rasse	Weiss	4 / 72 (5,6 %)	2 / 25 (8,0 %)	0,694 [0,135; 3,563] 0,662	n.a.	0,676 [0,116; 3,940] 0,664	2,444 [-9,907; 14,796] 0,698
	Schwarz	0 / 2 (0,0 %)	0 / 0 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 2 (0,0 %)	0 / 1 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	3 / 36 (8,3 %)	1 / 17 (5,9 %)	1,417 [0,159; 12,638] 0,755	0,300	1,455 [0,140; 15,109] 0,754	-2,451 [-17,345; 12,443] 0,747
	Nein	1 / 40 (2,5 %)	1 / 9 (11,1 %)	0,225 [0,015; 3,268] 0,275		0,205 [0,012; 3,633] 0,280	8,611 [-13,711; 30,933] 0,450

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt. n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar vs. = versus RR = relatives Risiko OR = Odds Ratio ARR = Absolute Risikoreduktion SAF = Safety Set KI = Konfidenzintervall Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 102 Patienten. Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-176:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit schwerwiegendem unerwünschten Ereignis (SUE)> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	93 / 510 (18,2 %)	42 / 242 (17,4 %)	1,051 [0,755; 1,463] 0,769	0,312	1,062 [0,711; 1,587] 0,769	-0,880 [-7,305; 5,545] 0,788
	≥ 65 Jahre	40 / 197 (20,3 %)	27 / 106 (25,5 %)	0,797 [0,520; 1,222] 0,298		0,745 [0,427; 1,302] 0,302	5,167 [-6,318; 16,652] 0,378
Geschlecht	Männlich	69 / 394 (17,5 %)	44 / 219 (20,1 %)	0,872 [0,620; 1,225] 0,429	0,487	0,844 [0,555; 1,286] 0,430	2,579 [-4,654; 9,812] 0,485
	Weiblich	64 / 313 (20,4 %)	25 / 129 (19,4 %)	1,055 [0,697; 1,597] 0,800		1,069 [0,638; 1,791] 0,799	-1,067 [-10,167; 8,032] 0,818
Dialysetyp	HD	122 / 650 (18,8 %)	65 / 319 (20,4 %)	0,921 [0,704; 1,206] 0,550	0,444	0,903 [0,645; 1,264] 0,552	1,607 [-4,362; 7,576] 0,598
	PD	11 / 57 (19,3 %)	4 / 29 (13,8 %)	1,399 [0,488; 4,012] 0,532		1,495 [0,431; 5,184] 0,527	-5,505 [-23,190; 12,180] 0,542
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	59 / 264 (22,3 %)	34 / 137 (24,8 %)	0,901 [0,623; 1,301] 0,577	0,662	0,872 [0,537; 1,414] 0,579	2,469 [-7,636; 12,574] 0,632
	Nein	74 / 443 (16,7 %)	35 / 211 (16,6 %)	1,007 [0,698; 1,454] 0,970		1,008 [0,649; 1,566] 0,970	-0,117 [-6,801; 6,568] 0,973
Region	EU	26 / 159 (16,4 %)	18 / 77 (23,4 %)	0,700 [0,409; 1,195] 0,191	0,241	0,641 [0,326; 1,258] 0,196	7,024 [-5,471; 19,520] 0,271
	USA	82 / 343 (23,9 %)	43 / 170 (25,3 %)	0,945 [0,686; 1,302] 0,730		0,928 [0,606; 1,420] 0,730	1,387 [-7,774; 10,549] 0,767
	ROW	25 / 205 (12,2 %)	8 / 101 (7,9 %)	1,540 [0,720; 3,291] 0,266		1,615 [0,701; 3,720] 0,261	-4,274 [-11,553; 3,004] 0,250
Rasse	Weiss	100 / 548 (18,2 %)	55 / 264 (20,8 %)	0,876 [0,653; 1,176] 0,378	0,704	0,848 [0,587; 1,225] 0,380	2,585 [-3,980; 9,151] 0,440

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
	Schwarz	28 / 130 (21,5 %)	14 / 75 (18,7 %)	1,154 [0,649; 2,051] 0,626		1,196 [0,585; 2,447] 0,624	-2,872 [-15,491; 9,748] 0,656
	Andere	5 / 29 (17,2 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	24 / 90 (26,7 %)	11 / 38 (28,9 %)	0,921 [0,503; 1,686] 0,790	0,926	0,893 [0,384; 2,073] 0,791	2,281 [-17,880; 22,441] 0,825
	Nicht-Hispanisch o. Latino	109 / 617 (17,7 %)	58 / 310 (18,7 %)	0,944 [0,708; 1,259] 0,696		0,932 [0,655; 1,326] 0,697	1,044 [-4,803; 6,890] 0,726
Begleit-medikation	Ja	86 / 380 (22,6 %)	48 / 188 (25,5 %)	0,886 [0,652; 1,205] 0,441	0,451	0,853 [0,568; 1,281] 0,444	2,900 [-5,763; 11,563] 0,512
	Nein	47 / 327 (14,4 %)	21 / 160 (13,1 %)	1,095 [0,679; 1,767] 0,710		1,111 [0,639; 1,932] 0,709	-1,248 [-8,205; 5,709] 0,725

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 1.055 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-177:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit schwerwiegendem unerwünschten Ereignis (SUE)> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	130 / 510 (25,5 %)	63 / 242 (26,0 %)	0,979 [0,756; 1,269] 0,873	0,266	0,972 [0,685; 1,379] 0,873	0,543 [-7,237; 8,323] 0,891
	≥ 65 Jahre	58 / 197 (29,4 %)	40 / 106 (37,7 %)	0,780 [0,563; 1,081] 0,136		0,688 [0,418; 1,133] 0,142	8,294 [-5,640; 22,229] 0,243
Geschlecht	Männlich	104 / 394 (26,4 %)	61 / 219 (27,9 %)	0,948 [0,724; 1,241] 0,696	0,497	0,929 [0,641; 1,346] 0,697	1,458 [-7,179; 10,095] 0,741
	Weiblich	84 / 313 (26,8 %)	42 / 129 (32,6 %)	0,824 [0,606; 1,122] 0,219		0,760 [0,487; 1,186] 0,226	5,721 [-5,676; 17,118] 0,325
Dialysetyp	HD	167 / 650 (25,7 %)	96 / 319 (30,1 %)	0,854 [0,690; 1,056] 0,144	0,123	0,803 [0,597; 1,081] 0,148	4,402 [-2,769; 11,573] 0,229
	PD	21 / 57 (36,8 %)	7 / 29 (24,1 %)	1,526 [0,736; 3,165] 0,256		1,833 [0,670; 5,016] 0,238	-12,704 [-36,538; 11,129] 0,296
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	85 / 264 (32,2 %)	50 / 137 (36,5 %)	0,882 [0,666; 1,169] 0,383	0,762	0,826 [0,536; 1,274] 0,388	4,299 [-7,915; 16,514] 0,490
	Nein	103 / 443 (23,3 %)	53 / 211 (25,1 %)	0,926 [0,694; 1,234] 0,599		0,903 [0,617; 1,322] 0,600	1,868 [-6,249; 9,985] 0,652
Region	EU	40 / 159 (25,2 %)	22 / 77 (28,6 %)	0,881 [0,565; 1,372 0,574	0,703	0,840 [0,456; 1,547] 0,577	3,414 [-10,845; 17,673] 0,639
	USA	113 / 343 (32,9 %)	65 / 170 (38,2 %)	0,862 [0,675; 1,099] 0,231		0,794 [0,541; 1,164] 0,236	5,291 [-5,813; 16,395] 0,350
	ROW	35 / 205 (17,1 %)	16 / 101 (15,8 %)	1,078 [0,627; 1,852] 0,786		1,094 [0,573; 2,087] 0,786	-1,232 [-10,836; 8,373] 0,802
Rasse	Weiss	144 / 548 (26,3 %)	79 / 264 (29,9 %)	0,878 [0,696; 1,107] 0,272	0,531	0,835 [0,603; 1,155] 0,276	3,647 [-4,225; 11,519] 0,364

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
	Schwarz	36 / 130 (27,7 %)	23 / 75 (30,7 %)	0,903 [0,582; 1,401] 0,649		0,866 [0,464; 1,615] 0,651	2,974 [-12,482; 18,431] 0,706
	Andere	8 / 29 (27,6 %)	1 / 9 (11,1 %)	2,483 [0,357; 17,271] 0,358		3,048 [0,327; 28,418] 0,328	-16,475 [-45,452; 12,502] 0,265
Begleit-medikation	Ja	160 / 540 (29,6 %)	88 / 277 (31,8 %)	0,933 [0,751; 1,158] 0,527	0,637	0,904 [0,661; 1,237] 0,529	2,139 [-5,931; 10,210] 0,603
	Nein	28 / 167 (16,8 %)	15 / 71 (21,1 %)	0,794 [0,452; 1,393] 0,420		0,752 [0,374; 1,514] 0,425	4,360 [-8,004; 16,725] 0,489

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 1.055 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

4.3.1.3.2.4.3 <Endpunkt Patienten mit Therapieabbruch wegen unerwünschtem Ereignis (UE)> – RCT

Tabelle 4-178:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Therapieabbruch wegen unerwünschtem Ereignis (UE)> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	8 / 45 (17,8 %)	4 / 16 (25,0 %)	0,711 [0,247; 2,044] 0,527	0,411	0,649 [0,166; 2,541] 0,534	7,222 [-20,200; 34,645] 0,606
	≥ 65 Jahre	9 / 31 (29,0 %)	2 / 10 (20,0 %)	1,452 [0,374; 5,635] 0,590		1,636 [0,289; 9,255] 0,577	-9,032 [-42,619; 24,554] 0,598
Geschlecht	Männlich	11 / 46 (23,9 %)	3 / 15 (20,0 %)	1,196 [0,384; 3,723] 0,758	0,563	1,257 [0,299; 5,280] 0,755	-3,913 [-30,594; 22,768] 0,774
	Weiblich	6 / 30 (20,0 %)	3 / 11 (27,3 %)	0,733 [0,221; 2,438] 0,613		0,667 [0,135; 3,303] 0,619	7,273 [-27,491; 42,037] 0,682
Region	EU	15 / 67 (22,4 %)	4 / 22 (18,2 %)	1,231 [0,457; 3,321] 0,681	0,289	1,298 [0,381; 4,424] 0,677	-4,206 [-25,321; 16,909] 0,696
	USA	2 / 9 (22,2 %)	2 / 4 (50,0 %)	0,444 [0,093; 2,129] 0,310		0,286 [0,023; 3,523] 0,328	27,778 [-48,053; 103,609] 0,473
Rasse	Weiss	16 / 72 (22,2 %)	6 / 25 (24,0 %)	0,926 [0,408; 2,103] 0,854	0,958	0,905 [0,309; 2,645] 0,855	1,778 [-20,298; 23,854] 0,875
	Schwarz	0 / 2 (0,0 %)	0 / 0 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	1 / 2 (50,0 %)	0 / 1 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	9 / 36 (25,0 %)	4 / 17 (23,5 %)	1,062 [0,380; 2,967] 0,908	0,850	1,083 [0,281; 4,183] 0,908	-1,471 [-29,728; 26,786] 0,919
	Nein	8 / 40 (20,0 %)	2 / 9 (22,2 %)	0,900 [0,229; 3,543] 0,880		0,875 [0,152; 5,046] 0,881	2,222 [-31,550; 35,995] 0,897

Dieser Endpunkt schließt Studienabbrüche aufgrund eines unerwünschten Ereignisses, sowie das Absetzen der Studienmedikation (*study drug discontinued permanently"*.) mit ein.

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.							
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten							
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar							
vs. = versus							
RR = relatives Risiko							
OR = Odds Ratio							
ARR = Absolute Risikoreduktion							
SAF = Safety Set							
KI = Konfidenzintervall							
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 102 Patienten.							
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-179: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Therapieabbruch wegen unerwünschtem Ereignis (UE)> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	73 / 510 (14,3 %)	11 / 242 (4,5 %)	3,149 [1,702; 5,826] <0,001	0,330	3,508 [1,825; 6,744] <0,001	-9,768 [-14,011; -5,526] <0,001
	≥ 65 Jahre	43 / 197 (21,8 %)	12 / 106 (11,3 %)	1,928 [1,064; 3,495] 0,030		2,187 [1,098; 4,358] 0,026	-10,507 [-19,649; -1,364] 0,024
Geschlecht	Männlich	64 / 394 (16,2 %)	12 / 219 (5,5 %)	2,964 [1,637; 5,369] <0,001	0,350	3,345 [1,763; 6,348] <0,001	-10,764 [-15,809; -5,720] <0,001
	Weiblich	52 / 313 (16,6 %)	11 / 129 (8,5 %)	1,948 [1,051; 3,612] 0,034		2,137 [1,076; 4,243] 0,030	-8,086 [-14,853; -1,320] 0,019
Dialysetyp	HD	108 / 650 (16,6 %)	20 / 319 (6,3 %)	2,650 [1,676; 4,189] <0,001	0,329	2,979 [1,811; 4,900] <0,001	-10,346 [-14,513; -6,178] <0,001
	PD	8 / 57 (14,0 %)	3 / 29 (10,3 %)	1,357 [0,389; 4,732] 0,632		1,415 [0,346; 5,793] 0,629	-3,690 [-18,909; 11,529] 0,635
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	60 / 264 (22,7 %)	9 / 137 (6,6 %)	3,460 [1,771; 6,758] <0,001	0,140	4,183 [2,006; 8,720] <0,001	-16,158 [-23,334; -8,982] <0,001
	Nein	56 / 443 (12,6 %)	14 / 211 (6,6 %)	1,905 [1,086; 3,343] 0,025		2,036 [1,106; 3,748] 0,022	-6,006 [-10,806; -1,206] 0,014
Region	EU	34 / 159 (21,4 %)	9 / 77 (11,7 %)	1,829 [0,925; 3,620] 0,083	0,649	2,055 [0,931; 4,537] 0,075	-9,695 [-20,182; 0,792] 0,070
	USA	64 / 343 (18,7 %)	11 / 170 (6,5 %)	2,884 [1,563; 5,322] <0,001		3,316 [1,699; 6,471] <0,001	-12,188 [-18,148; -6,229] <0,001
	ROW	18 / 205 (8,8 %)	3 / 101 (3,0 %)	2,956 [0,891; 9,803] 0,076		3,144 [0,904; 10,936] 0,072	-5,810 [-11,078; -0,542] 0,031
Rasse	Weiss	91 / 548 (16,6 %)	19 / 264 (7,2 %)	2,307 [1,439; 3,699] <0,001	0,900	2,568 [1,529; 4,311] <0,001	-9,409 [-14,111; -4,706] <0,001

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
	Schwarz	21 / 130 (16,2 %)	4 / 75 (5,3 %)	3,029 [1,080; 8,491] 0,035		3,420 [1,127; 10,379] 0,030	-10,821 [-19,484; -2,157] 0,014
	Andere	4 / 29 (13,8 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	15 / 90 (16,7 %)	2 / 38 (5,3 %)	3,167 [0,761; 13,178] 0,113	0,724	3,600 [0,781; 16,592] 0,100	-11,404 [-22,554; -0,253] 0,045
	Nicht-Hispanisch o. Latino	101 / 617 (16,4 %)	21 / 310 (6,8 %)	2,416 [1,541; 3,789] <0,001		2,694 [1,648; 4,404] <0,001	-9,595 [-13,907; -5,284] <0,001
Begleit-medikation	Ja	88 / 380 (23,2 %)	17 / 188 (9,0 %)	2,561 [1,571; 4,176] <0,001	0,667	3,031 [1,745; 5,267] <0,001	-14,115 [-20,587; -7,643] <0,001
	Nein	28 / 327 (8,6 %)	6 / 160 (3,8 %)	2,283 [0,965; 5,403] 0,060		2,404 [0,974; 5,929] 0,057	-4,813 [-9,179; -0,447] 0,031

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 1.055 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-180: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Therapieabbruch wegen unerwünschtem Ereignis (UE)> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	95 / 510 (18,6 %)	21 / 242 (8,7 %)	2,147 [1,373; 3,357] < 0,001	0,853	2,409 [1,461; 3,972] < 0,001	-9,950 [-15,223; -4,677] < 0,001
	≥ 65 Jahre	53 / 197 (26,9 %)	15 / 106 (14,2 %)	1,901 [1,128; 3,205] 0,016		2,233 [1,189; 4,194] 0,013	-12,753 [-22,938; -2,567] 0,014
Geschlecht	Männlich	80 / 394 (20,3 %)	19 / 219 (8,7 %)	2,340 [1,460; 3,753] < 0,001	0,338	2,682 [1,577; 4,559] < 0,001	-11,629 [-17,546; -5,711] < 0,001
	Weiblich	68 / 313 (21,7 %)	17 / 129 (13,2 %)	1,649 [1,010; 2,692] 0,046		1,829 [1,027; 3,255] 0,040	-8,547 [-16,665; -0,429] 0,039
Dialysetyp	HD	138 / 650 (21,2 %)	33 / 319 (10,3 %)	2,052 [1,438; 2,928] < 0,001	0,747	2,336 [1,556; 3,507] < 0,001	-10,886 [-15,886; -5,885] < 0,001
	PD	10 / 57 (17,5 %)	3 / 29 (10,3 %)	1,696 [0,506; 5,689] 0,392		1,844 [0,466; 7,302] 0,384	-7,199 [-23,176; 8,778] 0,377
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	66 / 264 (25,0 %)	13 / 137 (9,5 %)	2,635 [1,508; 4,602] < 0,001	0,191	3,179 [1,684; 6,004] < 0,001	-15,511 [-23,447; -7,575] < 0,001
	Nein	82 / 443 (18,5 %)	23 / 211 (10,9 %)	1,698 [1,102; 2,617] 0,016		1,857 [1,132; 3,046] 0,014	-7,610 [-13,601; -1,618] 0,013
Region	EU	44 / 159 (27,7 %)	13 / 77 (16,9 %)	1,639 [0,940; 2,857] 0,081	0,491	1,884 [0,945; 3,756] 0,072	-10,790 [-23,082; 1,502] 0,085
	USA	73 / 343 (21,3 %)	14 / 170 (8,2 %)	2,584 [1,504; 4,441] <0,001		3,013 [1,645; 5,516] <0,001	-13,048 [-19,562; -6,533] <0,001
	ROW	31 / 205 (15,1 %)	9 / 101 (8,9 %)	1,697 [0,840; 3,427] 0,140		1,821 [0,832; 3,989] 0,134	-6,211 [-14,100; 1,677] 0,123
Rasse	Weiss	119 / 548 (21,7 %)	30 / 264 (11,4 %)	1,911 [1,317; 2,774] <0,001	0,940	2,164 [1,406; 3,329] <0,001	-10,352 [-15,987; -4,716] <0,001

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
	Schwarz	24 / 130 (18,5 %)	6 / 75 (8,0 %)	2,308 [0,988; 5,390] 0,053		2,604 [1,012; 6,696] 0,047	-10,462 [-20,235; -0,688] 0,036
	Andere	5 / 29 (17,2 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	109 / 540 (20,2 %)	22 / 277 (7,9 %)	2,541 [1,646; 3,925] <0,001	0,045	2,931 [1,807; 4,754] <0,001	-12,243 [-17,280; -7,206] <0,001
	Nein	39 / 167 (23,4 %)	14 / 71 (19,7 %)	1,184 [0,688; 2,040] 0,542		1,241 [0,625; 2,463] 0,538	-3,635 [-16,300; 9,030] 0,574

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 1.055 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

4.3.1.3.2.4.4 <Endpunkt Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad> – RCT

Tabelle 4-181: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: **milde UE**> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	20 / 45 (44,4 %)	6 / 16 (37,5 %)	1,185 [0,582; 2,415] 0,640	0,848	1,333 [0,414; 4,298] 0,630	-6,944 [-42,718; 28,829] 0,704
	≥ 65 Jahre	16 / 31 (51,6 %)	4 / 10 (40,0 %)	1,290 [0,561; 2,965] 0,548		1,600 [0,376; 6,808] 0,525	-11,613 [-58,262; 35,036] 0,626
Geschlecht	Männlich	21 / 46 (45,7 %)	5 / 15 (33,3 %)	1,370 [0,627; 2,994] 0,431	0,721	1,680 [0,496; 5,692] 0,405	-12,319 [-47,460; 22,822] 0,492
	Weiblich	15 / 30 (50,0 %)	5 / 11 (45,5 %)	1,100 [0,525; 2,305] 0,801		1,200 [0,300; 4,798] 0,797	-4,545 [-51,743; 42,652] 0,850
Region	EU	31 / 67 (46,3 %)	7 / 22 (31,8 %)	1,454 [0,749; 2,824] 0,269	0,299	1,845 [0,667; 5,105] 0,238	-14,450 [-43,101; 14,200] 0,323
	USA	5 / 9 (55,6 %)	3 / 4 (75,0 %)	0,741 [0,328; 1,671] 0,470		0,417 [0,030; 5,708] 0,512	19,444 [-78,402; 117,291] 0,697
Rasse	Weiss	34 / 72 (47,2 %)	9 / 25 (36,0 %)	1,312 [0,737; 2,336] 0,357	0,998	1,591 [0,622; 4,066] 0,332	-11,222 [-39,597; 17,152] 0,438
	Schwarz	0 / 2 (0,0 %)	0 / 0 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	2 / 2 (100,0 %)	1 / 1 (100,0 %)	n.a.		n.a.	0,000 [-240,046; 240,046] 1,000
Begleit-medikation	Ja	17 / 36 (47,2 %)	7 / 17 (41,2 %)	1,147 [0,590; 2,230] 0,686	0,722	1,278 [0,398; 4,105] 0,680	-6,046 [-43,919; 31,827] 0,754
	Nein	19 / 40 (47,5 %)	3 / 9 (33,3 %)	1,425 [0,535; 3,796] 0,479		1,810 [0,396; 8,261] 0,444	-14,167 [-57,513; 29,180] 0,522

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt. n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar vs. = versus RR = relatives Risiko OR = Odds Ratio ARR = Absolute Risikoreduktion SAF = Safety Set KI = Konfidenzintervall Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 102 Patienten. Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-182: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: **milde UE**> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	202 / 510 (39,6 %)	84 / 242 (34,7 %)	1,141 [0,931; 1,398] 0,203	0,643	1,234 [0,897; 1,697] 0,197	-4,897 [-14,113; 4,319] 0,298
	≥ 65 Jahre	77 / 197 (39,1 %)	33 / 106 (31,1 %)	1,255 [0,900; 1,751] 0,180		1,419 [0,860; 2,342] 0,171	-7,954 [-21,703; 5,795] 0,257
Geschlecht	Männlich	157 / 394 (39,8 %)	69 / 219 (31,5 %)	1,265 [1,005; 1,592] 0,045	0,301	1,440 [1,016; 2,042] 0,041	-8,341 [-18,042; 1,361] 0,092
	Weiblich	122 / 313 (39,0 %)	48 / 129 (37,2 %)	1,048 [0,805; 1,363] 0,730		1,078 [0,706; 1,646] 0,728	-1,768 [-14,364; 10,827] 0,783
Dialysetyp	HD	262 / 650 (40,3 %)	111 / 319 (34,8 %)	1,158 [0,971; 1,383] 0,103	0,652	1,265 [0,958; 1,672] 0,098	-5,511 [-13,618; 2,596] 0,183
	PD	17 / 57 (29,8 %)	6 / 29 (20,7 %)	1,442 [0,637; 3,261] 0,380		1,629 [0,563; 4,715] 0,368	-9,135 [-30,931; 12,661] 0,411
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	116 / 264 (43,9 %)	47 / 137 (34,3 %)	1,281 [0,979; 1,676] 0,071	0,379	1,501 [0,978; 2,303] 0,063	-9,633 [-22,287; 3,021] 0,136
	Nein	163 / 443 (36,8 %)	70 / 211 (33,2 %)	1,109 [0,884; 1,392] 0,371		1,173 [0,830; 1,657] 0,366	-3,619 [-13,227; 5,988] 0,460
Region	EU	56 / 159 (35,2 %)	33 / 77 (42,9 %)	0,822 [0,589; 1,147] 0,248	0,062	0,725 [0,416; 1,265] 0,257	7,637 [-9,652; 24,926] 0,387
	USA	154 / 343 (4,9 %)	61 / 170 (35,9 %)	1,251 [0,992; 1,579] 0,059		1,456 [0,997; 2,126] 0,052	-9,016 [-20,477; 2,446] 0,123
	ROW	69 / 205 (33,7 %)	23 / 101 (22,8 %)	1,478 [0,984; 2,221] 0,060		1,721 [0,995; 2,976] 0,052	-10,886 [-23,121; 1,348] 0,081
Rasse	Weiss	202 / 548 (36,9 %)	80 / 264 (30,3 %)	1,216 [0,983; 1,506] 0,072	0,969	1,343 [0,980; 1,839] 0,066	-6,558 [-14,921; 1,804] 0,124

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
	Schwarz	66 / 130 (50,8 %)	34 / 75 (45,3 %)	1,120 [0,829; 1,513] 0,460		1,244 [0,703; 2,199] 0,454	-5,436 [-24,986; 14,114] 0,586
	Andere	11 / 29 (37,9 %)	3 / 9 (33,3 %)	1,138 [0,404; 3,202] 0,807		1,222 [0,253; 5,909] 0,803	-4,598 [-48,475; 39,280] 0,837
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	40 / 90 (44,4 %)	14 / 38 (36,8 %)	1,206 [0,749; 1,942] 0,440	0,857	1,371 [0,629; 2,990] 0,427	-7,602 [-31,312; 16,107] 0,530
	Nicht-Hispanisch o. Latino	239 / 617 (38,7 %)	103 / 310 (33,2 %)	1,166 [0,968; 1,405] 0,107		1,271 [0,954; 1,692] 0,101	-5,510 [-13,590; 2,570] 0,181
Begleit-medikation	Ja	155 / 380 (40,8 %)	67 / 188 (35,6 %)	1,145 [0,912; 1,436] 0,244	0,780	1,244 [0,866; 1,787] 0,237	-5,151 [-15,831; 5,528] 0,344
	Nein	124 / 327 (37,9 %)	50 / 160 (31,3 %)	1,213 [0,928; 1,587] 0,158		1,344 [0,899; 2,009] 0,150	-6,670 [-17,606; 4,265] 0,232

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 1.055 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-183: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: **milde UE**> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	187 / 510 (36,7 %)	80 / 242 (33,1 %)	1,109 [0,897; 1,372] 0,339	0,900	1,172 [0,849; 1,619] 0,334	-3,609 [-12,558; 5,341] 0,429
	≥ 65 Jahre	66 / 197 (33,5 %)	31 / 106 (29,2 %)	1,146 [0,803; 1,635] 0,454		1,219 [0,730; 2,035] 0,449	-4,257 [-17,346; 8,831] 0,524
Geschlecht	Männlich	141 / 394 (35,8 %)	73 / 219 (33,3 %)	1,074 [0,854; 1,350] 0,544	0,532	1,115 [0,787; 1,579] 0,542	-2,453 [-12,116; 7,209] 0,619
	Weiblich	112 / 313 (35,8 %)	38 / 129 (29,5 %)	1,215 [0,895; 1,649] 0,212		1,334 [0,856; 2,079] 0,202	-6,325 [-17,799; 5,148] 0,280
Dialysetyp	HD	237 / 650 (36,5 %)	103 / 319 (32,3 %)	1,129 [0,935; 1,364] 0,206	0,761	1,203 [0,906; 1,598] 0,201	-4,173 [-11,947; 3,601] 0,293
	PD	16 / 57 (28,1 %)	8 / 29 (27,6 %)	1,018 [0,495; 2,093] 0,962		1,024 [0,377; 2,780] 0,962	-0,484 [-24,034; 23,066] 0,968
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	96 / 264 (36,4 %)	45 / 137 (32,8 %)	1,107 [0,830; 1,476] 0,488	0,911	1,168 [0,755; 1,807] 0,484	-3,517 [-15,559; 8,525] 0,567
	Nein	157 / 443 (35,4 %)	66 / 211 (31,3 %)	1,133 [0,895; 1,435] 0,300		1,206 [0,850; 1,712] 0,294	-4,161 [-13,524; 5,203] 0,384
Region	EU	50 / 159 (31,4 %)	34 / 77 (44,2 %)	0,712 [0,507; 1,001] 0,051	0,014	0,580 [0,331; 1,016] 0,057	12,709 [-4,503; 29,922] 0,148
	USA	132 / 343 (38,5 %)	53 / 170 (31,2 %)	1,234 [0,951; 1,601] 0,113		1,381 [0,934; 2,041] 0,105	-7,307 [-17,963; 3,348] 0,179
	ROW	71 / 205 (34,6 %)	24 / 101 (23,8 %)	1,458 [0,980; 2,167] 0,063		1,700 [0,990; 2,920] 0,055	-10,872 [-23,333; 1,589] 0,087
Rasse	Weiss	182 / 548 (33,2 %)	79 / 264 (29,9 %)	1,110 [0,891; 1,382] 0,352	0,439	1,164 [0,847; 1,600] 0,348	-3,287 [-11,462; 4,887] 0,431

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
	Schwarz	62 / 130 (47,7 %)	28 / 75 (37,3 %)	1,277 [0,906; 1,802] 0,163		1,530 [0,856; 2,736] 0,151	-10,359 [-28,584; 7,866] 0,265
	Andere	9 / 29 (31,0 %)	4 / 9 (44,4 %)	0,698 [0,281; 1,735] 0,439		0,563 [0,122; 2,603] 0,462	13,410 [-34,633; 61,453] 0,584
Begleit-medikation	Ja	192 / 540 (35,6 %)	93 / 277 (33,6 %)	1,059 [0,866; 1,295] 0,576	0,213	1,092 [0,804; 1,481] 0,574	-1,982 [-10,458; 6,495] 0,647
	Nein	61 / 167 (36,5 %)	18 / 71 (25,4 %)	1,441 [0,922; 2,252] 0,109		1,694 [0,911; 3,152] 0,096	-11,175 [-26,047; 3,698] 0,141

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar

vs. = versus

RR = relatives Risiko

OR = Odds Ratio

ARR = Absolute Risikoreduktion

SAF = Safety Set

KI = Konfidenzintervall

Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 1.055 Patienten.

Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-184: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: **moderate UE**> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	6 / 45 (13,3 %)	3 / 16 (18,8 %)	0,711 [0,201; 2,515] 0,597	0,624	0,667 [0,146; 3,052] 0,601	5,417 [-18,332; 29,165] 0,655
	≥ 65 Jahre	4 / 31 (12,9 %)	1 / 10 (10,0 %)	1,290 [0,162; 10,247] 0,809		1,333 [0,131; 13,534] 0,808	-2,903 [-26,228; 20,421] 0,807
Geschlecht	Männlich	6 / 46 (13,0 %)	2 / 15 (13,3 %)	0,978 [0,220; 4,342] 0,977	0,791	0,975 [0,175; 5,436] 0,977	0,290 [-20,933; 21,512] 0,979
	Weiblich	4 / 30 (13,3 %)	2 / 11 (18,2 %)	0,733 [0,221; 3,457] 0,695		0,692 [0,108; 4,443] 0,698	4,848 [-23,536; 33,233] 0,738
Region	EU	8 / 67 (11,9 %)	3 / 22 (13,6 %)	0,876 [0,254; 3,015] 0,833	0,999	0,859 [0,207; 3,567] 0,834	1,696 [-15,813; 19,205] 0,849
	USA	2 / 9 (22,2 %)	1 / 4 (25,0 %)	0,889 [0,110; 7,198] 0,912		0,857 [0,055; 13,479] 0,913	2,778 [-55,096; 60,652] 0,925
Rasse	Weiss	10 / 72 (13,9 %)	4 / 25 (16,0 %)	0,868 [0,299; 2,522] 0,795	n.a.	0,847 [0,240; 2,987] 0,796	2,111 [-15,776; 19,998] 0,817
	Schwarz	0 / 2 (0,0 %)	0 / 0 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 2 (0,0 %)	0 / 1 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	6 / 36 (16,7 %)	3 / 17 (17,6 %)	0,944 [0,268; 3,330] 0,929	0,973	0,933 [0,203; 4,285] 0,929	0,980 [-23,032; 24,993] 0,936
	Nein	4 / 40 (10,0 %)	1 / 9 (11,1 %)	0,900 [0,114; 7,122] 0,920		0,889 [0,087; 9,057] 0,921	1,111 [-22,770; 24,992] 0,927

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt. n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar vs. = versus RR = relatives Risiko OR = Odds Ratio ARR = Absolute Risikoreduktion SAF = Safety Set KI = Konfidenzintervall Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 102 Patienten. Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]]							

Tabelle 4-185: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: **moderate UE**> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	156 / 510 (30,6 %)	81 / 242 (33,5 %)	0,914 [0,733; 1,139] 0,423	0,099	0,876 [0,632; 1,214] 0,427	2,883 [-5,845; 11,610] 0,517
	≥ 65 Jahre	74 / 197 (37,6 %)	31 / 106 (29,2 %)	1,284 [0,908; 1,816] 0,157		1,456 [0,876; 2,420] 0,148	-8,318 [-21,706; 5,070] 0,223
Geschlecht	Männlich	130 / 394 (33,0 %)	69 / 219 (31,5 %)	1,047 [0,823; 1,332] 0,707	0,648	1,070 [0,751; 1,525] 0,706	-1,488 [-10,839; 7,863] 0,755
	Weiblich	100 / 313 (31,9 %)	43 / 129 (33,3 %)	0,958 [0,715; 1,284] 0,776		0,939 [0,607; 1,453] 0,777	1,384 [-10,383; 13,152] 0,818
Dialysetyp	HD	215 / 650 (33,1 %)	97 / 319 (30,4 %)	1,088 [0,892; 1,327] 0,407	0,015	1,131 [0,847; 1,510] 0,403	-2,669 [-10,164; 4,825] 0,485
	PD	15 / 57 (26,3 %)	15 / 29 (51,7 %)	0,509 [0,291; 0,890] 0,018		0,333 [0,131; 0,851] 0,022	25,408 [-3,960; 54,777] 0,090
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	89 / 264 (33,7 %)	46 / 137 (33,6 %)	1,004 [0,751; 1,342] 0,978	0,946	1,006 [0,650; 1,557] 0,978	-0,135 [-12,102; 11,831] 0,982
	Nein	141 / 443 (31,8 %)	66 / 211 (31,3 %)	1,018 [0,799; 1,296] 0,888		1,026 [0,721; 1,460] 0,888	-0,549 [-9,744; 8,646] 0,907
Region	EU	68 / 159 (42,8 %)	22 / 77 (28,6 %)	1,497 [1,007; 2,225] 0,046	0,033	1,868 [1,040; 3,356] 0,037	-14,196 [-29,876; 1,484] 0,076
	USA	103 / 343 (30,0 %)	52 / 170 (30,6 %)	0,982 [0,743; 1,297] 0,897		0,974 [0,653; 1,452] 0,897	0,559 [-9,578; 10,696] 0,914
	ROW	59 / 205 (28,8 %)	38 / 101 (37,6 %)	0,765 [0,550; 1,065] 0,112		0,670 [0,405; 1,108] 0,119	8,843 [-5,193; 22,880] 0,217
Rasse	Weiss	183 / 548 (33,4 %)	91 / 264 (34,5 %)	0,969 [0,790; 1,188]	0,658	0,953 [0,699; 1,299]	1,076 [-7,502; 9,653]

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
				0,761		0,761	0,806
	Schwarz	36 / 130 (27,7 %)	17 / 75 (22,7 %)	1,222 [0,740; 2,018] 0,434		1,307 [0,673; 2,536] 0,429	-5,026 [-19,094; 9,043] 0,484
	Andere	11 / 29 (37,9 %)	4 / 9 (44,4 %)	0,853 [0,359; 2,029] 0,720		0,764 [0,168; 3,471] 0,727	6,513 [-42,471; 55,498] 0,794
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	27 / 90 (30,0 %)	12 / 38 (31,6 %)	0,950 [0,540; 1,671] 0,859	0,816	0,929 [0,409; 2,107] 0,859	1,579 [-19,570; 22,728] 0,884
	Nicht-Hispanisch o. Latino	203 / 617 (32,9 %)	100 / 310 (32,3 %)	1,020 [0,838; 1,242] 0,844		1,030 [0,769; 1,378] 0,844	-0,643 [-8,419; 7,132] 0,871
Begleit-medikation	Ja	131 / 380 (34,5 %)	62 / 188 (33,0 %)	1,045 [0,817; 1,337] 0,724	0,689	1,069 [0,738; 1,549] 0,723	-1,495 [-11,606; 8,616] 0,772
	Nein	99 / 327 (30,3 %)	50 / 160 (31,3 %)	0,969 [0,730; 1,285] 0,826		0,955 [0,635; 1,438] 0,826	0,975 [-9,542; 11,491] 0,856

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 1.055 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-186: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: **moderate UE**> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	184 / 510 (36,1 %)	102 / 242 (42,1 %)	0,856 [0,710; 1,032] 0,104	0,052	0,775 [0,567; 1,059] 0,110	6,070 [-3,629; 15,770] 0,220
	≥ 65 Jahre	78 / 197 (39,6 %)	34 / 106 (32,1 %)	1,234 [0,891; 1,711] 0,206		1,388 [0,844; 2,284] 0,197	-7,518 [-21,427; 6,390] 0,289
Geschlecht	Männlich	147 / 394 (37,3 %)	80 / 219 (36,5 %)	1,021 [0,823; 1,268] 0,848	0,258	1,034 [0,734; 1,457] 0,848	-0,780 [-10,803; 9,243] 0,879
	Weiblich	115 / 313 (36,7 %)	56 / 129 (43,4 %)	0,846 [0,663; 1,081] 0,182		0,757 [0,499; 1,149] 0,191	6,670 [-6,535; 19,874] 0,322
Dialysetyp	HD	241 / 650 (37,1 %)	120 / 319 (37,6 %)	0,986 [0,829; 1,172] 0,870	0,135	0,977 [0,741; 1,289] 0,870	0,541 [-7,658; 8,739] 0,897
	PD	21 / 57 (36,8 %)	16 / 29 (55,2 %)	0,668 [0,416; 1,071] 0,094		0,474 [0,191; 1,176] 0,107	18,330 [-12,961; 49,621] 0,251
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	99 / 264 (37,5 %)	51 / 137 (37,2 %)	1,007 [0,771; 1,316] 0,957	0,566	1,012 [0,660; 1,550] 0,957	-0,274 [-12,881; 12,334] 0,966
	Nein	163 / 443 (36,8 %)	85 / 211 (40,3 %)	0,913 [0,744; 1,121] 0,386		0,863 [0,617; 1,208] 0,390	3,490 [-6,769; 13,749] 0,505
Region	EU	73 / 159 (45,9 %)	27 / 77 (35,1 %)	1,309 [0,925; 1,854] 0,129	0,037	1,572 [0,896; 2,759] 0,115	-10,847 [-27,754; 6,060] 0,209
	USA	121 / 343 (35,3 %)	63 / 170 (37,1 %)	0,952 [0,747; 1,213] 0,691		0,926 [0,632; 1,356] 0,692	1,782 [-9,320; 12,884] 0,753
	ROW	68 / 205 (33,2 %)	46 / 101 (45,5 %)	0,728 [0,546; 0,972] 0,031		0,593 [0,364; 0,967] 0,036	12,374 [-2,968; 27,716] 0,114
Rasse	Weiss	210 / 548 (38,3 %)	110 / 264 (41,7 %)	0,920 [0,770; 1,099]	0,784	0,870 [0,645; 1,173]	3,345 [-6,008; 12,699]

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
				0,357		0,361	0,483
	Schwarz	40 / 130 (30,8 %)	23 / 75 (30,7 %)	1,003 [0,655; 1,538] 0,988		1,005 [0,543; 1,861] 0,988	-0,103 [-15,850; 15,645] 0,990
	Andere	12 / 29 (41,4 %)	3 / 9 (33,3 %)	1,241 [0,447; 3,444] 0,678		1,412 [0,294; 6,790] 0,667	-8,046 [-52,441; 36,349] 0,722
Begleit-medikation	Ja	204 / 540 (37,8 %)	112 / 277 (40,4 %)	0,934 [0,781; 1,118] 0,458	0,648	0,894 [0,665; 1,203] 0,461	2,655 [-6,452; 11,763] 0,568
	Nein	58 / 167 (34,7 %)	24 / 71 (33,8 %)	1,027 [0,698; 1,512] 0,891		1,042 [0,580; 1,872] 0,890	-0,928 [-17,138; 15,283] 0,911

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 1.055 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-187: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: **schwere UE**> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	2 / 45 (4,4 %)	1 / 16 (6,3 %)	0,711 [0,069; 7,321] 0,774	n.a.	0,698 [0,059; 8,259] 0,775	1,806 [-11,906; 15,517] 0,796
	≥ 65 Jahre	0 / 31 (0,0 %)	0 / 10 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	2 / 46 (4,3 %)	0 / 15 (0,0 %)	n.a.	0,958	n.a.	n.a.
	Weiblich	0 / 30 (0,0 %)	1 / 11 (9,1 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Region	EU	1 / 67 (1,5 %)	1 / 22 (4,5 %)	0,328 [0,021; 5,033] 0,424	0,976	0,318 [0,019; 5,311] 0,425	3,053 [-6,324; 12,430] 0,523
	USA	1 / 9 (11,1 %)	0 / 4 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	1 / 72 (1,4 %)	1 / 25 (4,0 %)	0,347 [0,023; 5,346] 0,448	n.a.	0,338 [0,020; 5,616] 0,449	2,611 [-5,688; 10,910] 0,537
	Schwarz	1 / 2 (50,0 %)	0 / 0 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 2 (0,0 %)	0 / 1 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	1 / 36 (2,8 %)	1 / 17 (5,9 %)	0,472 [0,031; 7,105] 0,588	0,971	0,457 [0,027; 7,779] 0,588	3,105 [-9,645; 15,855] 0,633
	Nein	1 / 40 (2,5 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt. n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar vs. = versus RR = relatives Risiko OR = Odds Ratio ARR = Absolute Risikoreduktion SAF = Safety Set KI = Konfidenzintervall Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 102 Patienten. Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-188: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: **schwere UE**> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	61 / 510 (12,0 %)	21 / 242 (8,7 %)	1,378 [0,860; 2,209] 0,182	0,096	1,430 [0,849; 2,408] 0,179	-3,283 [-8,056; 1,490] 0,178
	≥ 65 Jahre	23 / 197 (11,7 %)	17 / 106 (16,0 %)	0,728 [0,407; 1,301] 0,284		0,692 [0,352; 1,362] 0,286	4,363 [-4,631; 13,356] 0,342
Geschlecht	Männlich	43 / 394 (10,9 %)	22 / 219 (10,0 %)	1,086 [0,668; 1,767] 0,738	0,943	1,097 [0,638; 1,887] 0,738	-0,868 [-6,184; 4,448] 0,749
	Weiblich	41 / 313 (13,1 %)	16 / 129 (12,4 %)	1,056 [0,615; 1,813] 0,843		1,065 [0,574; 1,975] 0,843	-0,696 [-7,977; 6,585] 0,851
Dialysetyp	HD	75 / 650 (11,5 %)	36 / 319 (11,3 %)	1,022 [0,703; 1,486] 0,907	0,285	1,025 [0,672; 1,564] 0,907	-0,253 [-4,771; 4,264] 0,913
	PD	9 / 57 (15,8 %)	2 / 29 (6,9 %)	2,289 [0,529; 9,913] 0,268		2,531 [0,509; 12,576] 0,256	-8,893 [-22,956; 5,170] 0,215
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	38 / 264 (14,4 %)	14 / 137 (10,2 %)	1,409 [0,791; 2,508] 0,245	0,248	1,477 [0,770; 2,832] 0,240	-4,175 [-11,218; 2,868] 0,245
	Nein	46 / 443 (10,4 %)	24 / 211 (11,4 %)	0,913 [0,573; 1,454] 0,701		0,903 [0,535; 1,523] 0,702	0,991 [-4,460; 6,442] 0,722
Region	EU	12 / 159 (7,5 %)	9 / 77 (11,7 %)	0,646 [0,284; 1,467] 0,296	0,352	0,617 [0,248; 1,534] 0,298	4,141 [-4,608; 12,890] 0,354
	USA	54 / 343 (15,7 %)	23 / 170 (13,5 %)	1,164 [0,740; 1,829] 0,511		1,194 [0,705; 2,023] 0,509	-2,214 [-9,157; 4,729] 0,532
	ROW	18 / 205 (8,8 %)	6 / 101 (5,9 %)	1,478 [0,605; 3,609] 0,391		1,524 [0,586; 3,966] 0,388	-2,840 [-9,089; 3,409] 0,373
Rasse	Weiss	66 / 548 (12,0 %)	29 / 264 (11,0 %)	1,096 [0,727; 1,654] 0,661	0,958	1,110 [0,698; 1,764] 0,660	-1,059 [-6,001; 3,883] 0,675

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
	Schwarz	15 / 130 (11,5 %)	9 / 75 (12,0 %)	0,962 [0,443; 2,089] 0,921		0,957 [0,397; 2,306] 0,921	0,462 [-9,314; 10,237] 0,926
	Andere	3 / 29 (10,3 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	16 / 90 (17,8 %)	2 / 38 (5,3 %)	3,378 [0,816; 13,977] 0,093	0,079	3,892 [0,849; 17,848] 0,080	-12,515 [-23,876; -1,153] 0,031
	Nicht-Hispanisch o. Latino	68 / 617 (11,0 %)	36 / 310 (11,6 %)	0,949 [0,649; 1,388] 0,787		0,943 [0,614; 1,448] 0,788	0,592 [-4,018; 5,202] 0,801
Begleit-medikation	Ja	57 / 380 (15,0 %)	28 / 188 (14,9 %)	1,007 [0,664; 1,529] 0,973	0,524	1,008 [0,618; 1,647] 0,973	-0,106 [-6,859; 6,646] 0,975
	Nein	27 / 327 (8,3 %)	10 / 160 (6,3 %)	1,321 [0,656; 2,662] 0,436		1,350 [0,637; 2,862] 0,434	-2,007 [-6,977; 2,964] 0,429

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 1.055 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-189: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: **schwere UE**> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	78 / 510 (15,3 %)	33 / 242 (13,6 %)	1,122 [0,769; 1,635] 0,551	0,079	1,144 [0,737; 1,774] 0,550	-1,658 [-7,417; 4,101] 0,573
	≥ 65 Jahre	35 / 197 (17,8 %)	28 / 106 (26,4 %)	0,673 [0,434; 1,041] 0,075		0,602 [0,342; 1,060] 0,079	8,649 [-2,770; 20,067] 0,138
Geschlecht	Männlich	62 / 394 (15,7 %)	35 / 219 (16,0 %)	0,985 [0,673; 1,440] 0,936	0,494	0,982 [0,625; 1,543] 0,936	0,246 [-6,340; 6,832] 0,942
	Weiblich	51 / 313 (16,3 %)	26 / 129 (20,2 %)	0,808 [0,528; 1,237] 0,327		0,771 [0,456; 1,303] 0,331	3,861 [-5,084; 12,806] 0,398
Dialysetyp	HD	101 / 650 (15,5 %)	58 / 319 (18,2 %)	0,855 [0,637; 1,146] 0,295	0,151	0,828 [0,581; 1,181] 0,297	2,643 [-2,931; 8,218] 0,353
	PD	12 / 57 (21,1 %)	3 / 29 (10,3 %)	2,035 [0,623; 6,646] 0,239		2,311 [0,597; 8,952] 0,225	-10,708 [-27,409; 5,993] 0,209
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	53 / 264 (20,1 %)	27 / 137 (19,7 %)	1,019 [0,673; 1,543] 0,930	0,519	1,023 [0,610; 1,717] 0,930	-0,368 [-9,559; 8,823] 0,937
	Nein	60 / 443 (13,5 %)	34 / 211 (16,1 %)	0,841 [0,571; 1,238] 0,380		0,816 [0,516; 1,288] 0,382	2,570 [-3,840; 8,979] 0,432
Region	EU	20 / 159 (12,6 %)	11 / 77 (14,3 %)	0,881 [0,444; 1,744] 0,715	0,853	0,863 [0,391; 1,906] 0,716	1,707 [-8,376; 11,790] 0,740
	USA	69 / 343 (20,1 %)	39 / 170 (22,9 %)	0,877 [0,620; 1,241] 0,458		0,846 [0,542; 1,319] 0,460	2,825 [-5,799; 11,448] 0,521
	ROW	24 / 205 (11,7 %)	11 / 101 (10,9 %)	1,075 [0,549; 2,106] 0,833		1,085 [0,509; 2,313] 0,833	-0,816 [-8,776; 7,144] 0,841
Rasse	Weiss	89 / 548 (16,2 %)	45 / 264 (17,0 %)	0,953 [0,687; 1,321]	0,655	0,944 [0,637; 1,398]	0,805 [-5,211; 6,820]

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
				0,772		0,772	0,793
	Schwarz	19 / 130 (14,6 %)	15 / 75 (20,0 %)	0,731 [0,395; 1,351] 0,317		0,685 [0,325; 1,444] 0,320	5,385 [-6,683; 17,452] 0,382
	Andere	5 / 29 (17,2 %)	1 / 9 (11,1 %)	1,552 [0,207; 11,611] 0,669		1,667 [0,169; 16,479] 0,662	-6,130 [-32,638; 20,377] 0,650
Begleit-medikation	Ja	95 / 540 (17,6 %)	50 / 277 (18,1 %)	0,975 [0,715; 1,329] 0,871	0,396	0,969 [0,664; 1,414] 0,871	0,458 [-5,670; 6,586] 0,884
	Nein	18 / 167 (10,8 %)	11 / 71 (15,5 %)	0,696 [0,347; 1,396] 0,307		0,659 [0,294; 1,478] 0,311	4,715 [-5,707; 15,137] 0,375

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar

vs. = versus

RR = relatives Risiko

OR = Odds Ratio

ARR = Absolute Risikoreduktion

SAF = Safety Set

KI = Konfidenzintervall

Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 1.055 Patienten.

Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

4.3.1.3.2.4.5 <Endpunkt Patienten mit metabolischer Azidose> – RCT

Tabelle 4-190:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit metabolischer Azidose> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	0 / 45 (0,0 %)	0 / 16 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	≥ 65 Jahre	0 / 31 (0,0 %)	0 / 10 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	0 / 46 (0,0 %)	0 / 15 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Weiblich	0 / 30 (0,0 %)	0 / 11 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Region	EU	0 / 67 (0,0 %)	0 / 22 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	USA	0 / 9 (0,0 %)	0 / 4 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	0 / 72 (0,0 %)	0 / 25 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Schwarz	0 / 2 (0,0 %)	0 / 0 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 2 (0,0 %)	0 / 1 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	0 / 36 (0,0 %)	0 / 17 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Nein	0 / 40 (0,0 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt. n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar vs. = versus RR = relatives Risiko OR = Odds Ratio ARR = Absolute Risikoreduktion SAF = Safety Set KI = Konfidenzintervall Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 102 Patienten. Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-191: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit metabolischer Azidose> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	1 / 510 (0,2 %)	0 / 242 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	≥ 65 Jahre	0 / 197 (0,0 %)	0 / 106 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	0 / 394 (0,0 %)	0 / 219 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Weiblich	1 / 313 (0,3 %)	0 / 129 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Dialysetyp	HD	1 / 650 (0,2 %)	0 / 319 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	PD	0 / 57 (0,0 %)	0 / 29 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	1 / 264 (0,4 %)	0 / 137 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Nein	0 / 443 (0,0 %)	0 / 211 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Region	EU	1 / 159 (0,6 %)	0 / 77 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	USA	0 / 343 (0,0 %)	0 / 170 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	ROW	0 / 205 (0,0 %)	0 / 101 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	1 / 548 (0,2 %)	0 / 264 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Schwarz	0 / 130 (0,0 %)	0 / 75 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 29 (0,0 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	0 / 90 (0,0 %)	0 / 38 (0,0 %)	n.a.	0,981	n.a.	n.a.
	Nicht-Hispanisch o. Latino	1 / 617 (0,2 %)	0 / 310 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Begleit-medikation	Ja	1 / 380 (0,3 %)	0 / 188 (0,0 %)	n.a.	n.a	n.a.	n.a.
	Nein	0 / 327 (0,0 %)	0 / 160 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 1.055 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-192: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit metabolischer Azidose> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	2 / 510 (0,4 %)	0 / 242 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	≥ 65 Jahre	0 / 197 (0,0 %)	0 / 106 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	1 / 394 (0,3 %)	0 / 219 (0,0 %)	n.a.	1,000	n.a.	n.a.
	Weiblich	1 / 313 (0,3 %)	0 / 129 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Dialysetyp	HD	2 / 650 (0,3 %)	0 / 319 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	PD	0 / 57 (0,0 %)	0 / 29 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	2 / 264 (0,8 %)	0 / 137 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Nein	0 / 443 (0,0 %)	0 / 211 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Region	EU	1 / 159 (0,6 %)	0 / 77 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	USA	1 / 343 (0,3 %)	0 / 170 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	ROW	0 / 205 (0,0 %)	0 / 101 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	2 / 548 (0,4 %)	0 / 264 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Schwarz	0 / 130 (0,0 %)	0 / 75 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 29 (0,0 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	2 / 540 (0,4 %)	0 / 277 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Nein	0 / 167 (0,0 %)	0 / 71 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 1.055 Patienten.							
vs. = versus							
RR = relatives Risiko							
OR = Odds Ratio							
ARR = Absolute Risikoreduktion							
SAF = Safety Set							
KI = Konfidenzintervall							
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

4.3.1.3.2.4.6 <Endpunkt Patienten mit Hyperphosphatämie> – RCT

Tabelle 4-193: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hyperphosphatämie> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	2 / 45 (4,4 %)	2 / 16 (12,5 %)	0,356 [0,055; 2,319] 0,280	n.a.	0,326 [0,042; 2,531] 0,283	8,056 [-10,331; 26,442] 0,390
	≥ 65 Jahre	0 / 31 (0,0 %)	0 / 10 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	2 / 46 (4,3 %)	1 / 15 (6,7 %)	0,652 [0,064; 6,694] 0,719	0,973	0,636 [0,054; 7,558] 0,720	2,319 [-12,070; 16,708] 0,752
	Weiblich	0 / 30 (0,0 %)	1 / 11 (9,1 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Region	EU	2 / 67 (3,0 %)	2 / 22 (9,1 %)	0,328 [0,049; 2,195 0,251	n.a.	0,308 [6,106; 0,041] 0,253	6,106 [-7,155; 19,367] 0,367
	USA	0 / 9 (0,0 %)	0 / 4 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	2 / 72 (2,8 %)	2 / 25 (8,0 %)	0,347 [0,052; 2,336] 0,277	n.a.	0,329 [0,044; 2,466] 0,279	5,222 [-6,514; 16,959] 0,383
	Schwarz	0 / 2 (0,0 %)	0 / 0 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 2 (0,0 %)	0 / 1 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	2 / 36 (5,6 %)	2 / 17 (11,8 %)	0,472 [0,073; 3,074] 0,432	n.a.	0,441 [0,057; 3,434] 0,434	6,209 [-11,822; 24,240] 0,500
	Nein	0 / 40 (0,0 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

Hyperphosphatämie: Definition auf der Basis der „preferred terms" unter Verwendung von adaptierten SMQ Gruppen
In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
vs. = versus RR = relatives Risiko OR = Odds Ratio ARR = Absolute Risikoreduktion SAF = Safety Set KI = Konfidenzintervall Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 102 Patienten. Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-194: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hyperphosphatämie> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	78 / 510 (15,3 %)	25 / 242 (10,3 %)	1,480 [0,969; 2,262] 0,070	0,320	1,567 [0,971; 2,530] 0,066	-4,964 [-10,247; 0,320] 0,066
	≥ 65 Jahre	20 / 197 (10,2 %)	4 / 106 (3,8 %)	2,690 [0,944; 7,667] 0,064		2,881 [0,958; 8,663] 0,060	-6,379 [-12,164; -0,593] 0,031
Geschlecht	Männlich	62 / 394 (15,7 %)	17 / 219 (7,8 %)	2,027 [1,217; 3,378] 0,007	0,217	2,219 [1,262; 3,902] 0,006	-7,973 [-13,355; -2,592] 0,004
	Weiblich	36 / 313 (11,5 %)	12 / 129 (9,3 %)	1,236 [0,665; 2,299] 0,503		1,267 [0,637; 2,522] 0,500	-2,199 [-8,666; 4,267] 0,505
Dialysetyp	HD	95 / 650 (14,6 %)	27 / 319 (8,5 %)	1,727 [1,151; 2,591] 0,008	0,352	1,851 [1,180; 2,904] 0,007	-6,151 [-10,491; -1,812] 0,005
	PD	3 / 57 (5,3 %)	2 / 29 (6,9 %)	0,763 [0,135; 4,315] 0,760		0,750 [0,118; 4,760] 0,760	1,633 [-9,628; 12,895] 0,776
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	29 / 264 (11,0 %)	6 / 137 (4,4 %)	2,508 [1,067; 5,895] 0,035	0,272	2,694 [1,090; 6,658] 0,032	-6,605 [-11,922; -1,289] 0,015
	Nein	69 / 443 (15,6 %)	23 / 211 (10,9 %)	1,429 [0,918; 2,224] 0,114		1,508 [0,912; 2,495] 0,110	-4,675 [-10,450; 1,100] 0,113
Region	EU	12 / 159 (7,5 %)	5 / 77 (6,5 %)	1,162 [0,425; 3,182] 0,770	0,681	1,176 [0,399; 3,464] 0,769	-1,054 [-8,169; 6,062] 0,772
	USA	50 / 343 (14,6 %)	13 / 170 (7,6 %)	1,906 [1,065; 3,411] 0,030		2,061 [1,086; 3,909] 0,027	-6,930 [-12,727; -1,133] 0,019
	ROW	36 / 205 (17,6 %)	11 / 101 (10,9 %)	1,612 [0,857; 3,033] 0,138		1,743 [0,847; 3,588] 0,132	-6,670 [-15,291; 1,952] 0,129
Rasse	Weiss	79 / 548 (14,4 %)	23 / 264 (8,7 %)	1,655 [1,065; 2,571] 0,025	0,963	1,765 [1,082; 2,880] 0,023	-5,704 [-10,477; -0,931] 0,019

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
	Schwarz	15 / 130 (11,5 %)	5 / 75 (6,7 %)	1,731 [0,655; 4,572] 0,268		1,826 [0,636; 5,244] 0,263	-4,872 [-13,133; 3,389] 0,248
	Andere	4 / 29 (13,8 %)	1 / 9 (11,1 %)	1,241 [0,158; 9,737] 0,837		1,280 [0,124; 13,175] 0,836	-2,682 [-28,313; 22,949] 0,838
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	18 / 90 (20,0 %)	3 / 38 (7,9 %)	2,533 [0,793; 8,097] 0,117	0,403	2,917 [0,805; 10,567] 0,103	-12,105 [-24,957; 0,747] 0,065
	Nicht-Hispanisch o. Latino	80 / 617 (13,0 %)	26 / 310 (8,4 %)	1,546 [1,015; 2,355] 0,042		1,627 [1,022; 2,591] 0,040	-4,579 [-8,876; -0,282] 0,037
Begleit-medikation	Ja	51 / 380 (13,4 %)	15 / 188 (8,0 %)	1,682 [0,972; 2,911] 0,063	0,962	1,788 [0,977; 3,272] 0,060	-5,442 [-10,908; 0,023] 0,051
	Nein	47 / 327 (14,4 %)	14 / 160 (8,8 %)	1,643 [0,933; 2,893] 0,086		1,751 [0,933; 3,285] 0,081	-5,623 [-11,779; 0,533] 0,073

Hyperphosphatämie: Definition auf der Basis der „preferred terms" unter Verwendung von adaptierten SMQ Gruppen.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 1.055 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-195: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hyperphosphatämie> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	103 / 510 (20,2 %)	43 / 242 (17,8 %)	1,137 [0,824; 1,567] 0,435	0,294	1,171 [0,790; 1,737] 0,432	-2,427 [-9,017; 4,162] 0,470
	≥ 65 Jahre	24 / 197 (12,2 %)	7 / 106 (6,6 %)	1,845 [0,822; 4,139] 0,137		1,962 [0,816; 4,718] 0,132	-5,579 [-12,485; 1,327] 0,113
Geschlecht	Männlich	77 / 394 (19,5 %)	26 / 219 (11,9 %)	1,646 [1,089; 2,487] 0,018	0,035	1,803 [1,117; 2,912] 0,016	-7,671 [-13,986; -1,356] 0,017
	Weiblich	50 / 313 (16,0 %)	24 / 129 (18,6 %)	0,859 [0,552; 1,335] 0,499		0,832 [0,486; 1,423] 0,501	2,630 [-6,030; 11,291] 0,552
Dialysetyp	HD	122 / 650 (18,8 %)	48 / 319 (15,0 %)	1,247 [0,919; 1,694] 0,157	0,995	1,305 [0,906; 1,879] 0,153	-3,722 [-9,127; 1,683] 0,177
	PD	5 / 57 (8,8 %)	2 / 29 (6,9 %)	1,272 [0,263; 6,161] 0,765		1,298 [0,236; 7,137] 0,764	-1,875 [-14,142; 10,391] 0,764
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	38 / 264 (14,4 %)	12 / 137 (8,8 %)	1,643 [0,888; 3,041] 0,114	0,300	1,751 [0,883; 3,474] 0,109	-5,635 [-12,381; 1,111] 0,102
	Nein	89 / 443 (20,1 %)	38 / 211 (18,0 %)	1,116 [0,792; 1,571] 0,532		1,145 [0,751; 1,744] 0,530	-2,081 [-9,167; 5,005] 0,565
Region	EU	18 / 159 (11,3 %)	9 / 77 (11,7 %)	0,969 [0,456; 2,055] 0,934	0,647	0,965 [0,412; 2,259] 0,934	0,368 [-8,888; 9,623] 0,938
	USA	61 / 343 (17,8 %)	21 / 170 (12,4 %)	1,440 [0,908; 2,282] 0,121		1,535 [0,900; 2,618] 0,116	-5,431 [-12,347; 1,485] 0,124
	ROW	48 / 205 (23,4 %)	20 / 101 (19,8 %)	1,182 [0,743; 1,881] 0,479		1,238 [0,689; 2,226] 0,475	-3,613 [-14,530; 7,305] 0,517
Rasse	Weiss	101 / 548 (18,4 %)	42 / 264 (15,9 %)	1,158 [0,834; 1,609]	0,679	1,194 [0,805; 1,771]	-2,522 [-8,527; 3,484]

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
				0,380		0,377	0,411
	Schwarz	20 / 130 (15,4 %)	7 / 75 (9,3 %)	1,648 [0,731; 3,714] 0,228		1,766 [0,709; 4,398] 0,222	-6,051 [-15,709; 3,606] 0,219
	Andere	6 / 29 (20,7 %)	1 / 9 (11,1 %)	1,862 [0,257; 13,493] 0,538		2,087 [0,217; 20,094] 0,524	-9,579 [-36,934; 17,777] 0,493
Begleit-medikation	Ja	86 / 540 (15,9 %)	39 / 277 (14,1 %)	1,131 [0,797; 1,604] 0,490	0,317	1,156 [0,767; 1,741] 0,488	-1,847 [-7,401; 3,708] 0,515
	Nein	41 / 167 (24,6 %)	11 / 71 (15,5 %)	1,585 [0,865; 2,901] 0,136		1,775 [0,853; 3,694] 0,125	-9,058 [-20,903; 2,787] 0,134

Hyperphosphatämie: Definition auf der Basis der „preferred terms" unter Verwendung von adaptierten SMQ Gruppen.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 1.055 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-196: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hyperphosphatämie**> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCL	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	2 / 45 (4,4 %)	1 / 16 (6,3 %)	0,711 [0,069; 7,321] 0,774	n.a.	0,698 [0,059; 8,259] 0,775	1,806 [-11,906; 15,517] 0,796
	≥ 65 Jahre	0 / 31 (0,0 %)	0 / 10 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	2 / 46 (4,3 %)	0 / 15 (0,0 %)	n.a.	0,958	n.a.	n.a.
	Weiblich	0 / 30 (0,0 %)	1 / 11 (9,1 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Region	EU	2 / 67 (3,0 %)	1 / 22 (4,5 %)	0,657 [0,063; 6,897] 0,726	n.a.	0,646 [0,056; 7,490] 0,727	1,560 [-8,262; 11,383] 0,756
	USA	0 / 9 (0,0 %)	0 / 4 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	2 / 72 (2,8 %)	1 / 25 (4,0 %)	0,694 [0,066; 7,332] 0,762	n.a.	0,686 [0,059; 7,905] 0,762	1,222 [-7,512; 9,956] 0,784
	Schwarz	0 / 2 (0,0 %)	0 / 0 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 2 (0,0 %)	0 / 1 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	2 / 36 (5,6 %)	1 / 17 (5,9 %)	0,944 [0,092; 9,708] 0,962	n.a.	0,941 [0,079; 11,159] 0,962	0,327 [-13,537; 14,191] 0,963
	Nein	0 / 40 (0,0 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

**Hyperphosphatämie basierend auf bestimmten Laborkriterien während der Behandlungszeit.
In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCL	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
OR = Odds Ratio ARR = Absolute Risikoreduktion SAF = Safety Set KI = Konfidenzintervall Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 102 Patienten. Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-197:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hyperphosphatämie**> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	231 / 510 (45,3 %)	82 / 242 (33,9 %)	1,337 [1,094; 1,633] 0,004	0,348	1,616 [1,175; 2,221] 0,003	-11,410 [-20,786; -2,034] 0,017
	≥ 65 Jahre	59 / 197 (29,9 %)	17 / 106 (16,0 %)	1,867 [1,150; 3,033] 0,012		2,238 [1,226; 4,085] 0,009	-13,912 [-24,706; -3,117] 0,012
Geschlecht	Männlich	160 / 394 (40,6 %)	57 / 219 (26,0 %)	1,560 [1,211; 2,010] <0,001	0,334	1,943 [1,352; 2,793] <0,001	-14,582 [-23,815; -5,349] 0,002
	Weiblich	130 / 313 (41,5 %)	42 / 129 (32,6 %)	1,276 [0,963; 1,690] 0,089		1,472 [0,956; 2,265] 0,079	-8,975 [-21,138; 3,187] 0,148
Dialysetyp	HD	275 / 650 (42,3 %)	95 / 319 (29,8 %)	1,421 [1,174; 1,720] <0,001	0,687	1,729 [1,299; 2,302] <0,001	-12,527 [-20,329; -4,725] 0,002
	PD	15 / 57 (26,3 %)	4 / 29 (13,8 %)	1,908 [0,696; 5,229] 0,209		2,232 [0,666; 7,478] 0,193	-12,523 [-31,498; 6,453] 0,196
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	107 / 264 (40,5 %)	35 / 137 (25,5 %)	1,586 [1,151; 2,187] 0,005	0,483	1,986 [1,259; 3,133] 0,003	-14,983 [-26,411; -3,554] 0,010
	Nein	183 / 443 (41,3 %)	64 / 211 (30,3 %)	1,362 [1,079; 1,719] 0,009		1,617 [1,140; 2,292] 0,007	-10,978 [-20,519; -1,436] 0,024
Region	EU	78 / 159 (49,1 %)	24 / 77 (31,2 %)	1,574 [1,090; 2,274] 0,016	0,356	2,127 [1,198; 3,775] 0,010	-17,888 [-34,441; -1,334] 0,034
	USA	133 / 343 (38,8 %)	42 / 170 (24,7 %)	1,569 [1,169; 2,106] 0,003		1,930 [1,280; 2,910] 0,002	-14,070 [-24,032; -4,107] 0,006
	ROW	79 / 205 (38,5 %)	33 / 101 (32,7 %)	1,179 [0,849; 1,639] 0,326		1,292 [0,782; 2,134] 0,317	-5,863 [-19,881; 8,154] 0,412
Rasse	Weiss	234 / 548 (42,7 %)	82 / 264 (31,1 %)	1,375 [1,121; 1,686] 0,002	0,590	1,654 [1,212; 2,257] 0,002	-11,640 [-20,308; -2,972] 0,008

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
	Schwarz	45 / 130 (34,6 %)	16 / 75 (21,3 %)	1,623 [0,989; 2,661] 0,055		1,952 [1,009; 3,778] 0,047	-13,282 [-27,827; 1,263] 0,073
	Andere	11 / 29 (37,9 %)	1 / 9 (11,1 %)	3,414 [0,508; 22,953] 0,207		4,889 [0,536; 44,568] 0,159	-26,820 [-58,072; 4,432] 0,093
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	39 / 90 (43,3 %)	12 / 38 (31,6 %)	1,372 [0,812; 2,318] 0,237	0,892	1,657 [0,744; 3,691] 0,217	-11,754 [-34,209; 10,700] 0,305
	Nicht-Hispanisch o. Latino	251 / 617 (40,7 %)	87 / 310 (28,1 %)	1,450 [1,184; 1,774] <0,001		1,758 [1,308; 2,362] <0,001	-12,616 [-20,369; -4,863] 0,001
Begleit-medikation	Ja	154 / 380 (40,5 %)	47 / 188 (25,0 %)	1,621 [1,230; 2,136] <0,001	0,253	2,044 [1,386; 3,015] <0,001	-15,526 [-25,121;-5,932] 0,002
	Nein	136 / 327 (41,6 %)	52 / 160 (32,5 %)	1,280 [0,989; 1,656] 0,061		1,479 [0,994; 2,200] 0,054	-9,090 [-20,355; 2,174] 0,114

**Hyperphosphatämie basierend auf bestimmten Laborkriterien zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen Studienbeginn und Studienende.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 1.055 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-198:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hyperphosphatämie**> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	238 / 510 (46,7 %)	89 / 242 (36,8 %)	1,269 [1,050; 1,534] 0,014	0,394	1,504 [1,099; 2,059] 0,011	-9,890 [-19,561; -0,219] 0,045
	≥ 65 Jahre	60 / 197 (30,5 %)	19 / 106 (17,9 %)	1,699 [1,074; 2,688] 0,024		2,005 [1,121; 3,588] 0,019	-12,532 [-23,684; -1,381] 0,028
Geschlecht	Männlich	163 / 394 (41,4 %)	61 / 219 (27,9 %)	1,485 [1,164; 1,895] 0,001	0,253	1,828 [1,279; 2,612] < 0,001	-13,517 [-22,961; -4,072] 0,005
	Weiblich	135 / 313 (43,1 %)	47 / 129 (36,4 %)	1,184 [0,912; 1,537] 0,205		1,323 [0,867; 2,019] 0,194	-6,697 [-19,402; 6,009] 0,302
Dialysetyp	HD	283 / 650 (43,5 %)	104 / 319 (32,6 %)	1,335 [1,115; 1,600] 0,002	0,595	1,594 [1,204; 2,111] 0,001	-10,937 [-18,998; -2,875] 0,008
	PD	15 / 57 (26,3 %)	4 / 29 (13,8 %)	1,908 [0,696; 5,229] 0,209		2,232 [0,666; 7,478] 0,193	-12,523 [-31,498; 6,453] 0,196
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	111 / 264 (42,0 %)	38 / 137 (27,7 %)	1,516 [1,117; 2,057] 0,008	0,384	1,890 [1,209; 2,955] 0,005	-14,308 [-26,096; -2,520] 0,017
	Nein	187 / 443 (42,2 %)	70 / 211 (33,2 %)	1,272 [1,021; 1,586] 0,032		1,471 [1,044; 2,073] 0,027	-9,037 [-18,886; 0,812] 0,072
Region	EU	78 / 159 (49,1 %)	26 / 77 (33,8 %)	1,453 [1,023; 2,063] 0,037	0,326	1,889 [1,073; 3,325] 0,027	-15,290 [-32,231; 1,650] 0,077
	USA	139 / 343 (40,5 %)	46 / 170 (27,1 %)	1,498 [1,134; 1,978] 0,004		1,837 [1,230; 2,743] 0,003	-13,466 [-23,787; -3,145] 0,011
	ROW	81 / 205 (39,5 %)	36 / 101 (35,6 %)	1,109 [0,811; 1,514] 0,517		1,179 [0,720; 1,933] 0,513	-3,869 [-18,347; 10,609] 0,600
Rasse	Weiss	239 / 548 (43,6 %)	90 / 264 (34,1 %)	1,279 [1,055; 1,551]	0,445	1,495 [1,102; 2,029]	-9,522 [-18,476; -0,568]

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
				0,012		0,010	0,037
	Schwarz	48 / 130 (36,9 %)	17 / 75 (22,7 %)	1,629 [1,013; 2,618] 0,044		1,997 [1,045; 3,816] 0,036	-14,256 [-29,263; 0,750] 0,063
	Andere	11 / 29 (37,9 %)	1 / 9 (11,1 %)	3,414 [0,508; 22,953] 0,207		4,889 [0,536; 44,568] 0,159	-26,820 [-58,072; 4,432] 0,093
Begleit-medikation	Ja	217 / 540 (40,2 %)	79 / 277 (28,5 %)	1,409 [1,139; 1,743] 0,002	0,521	1,684 [1,232; 2,301] 0,001	-11,665 [-19,920; -3,411] 0,006
	Nein	81 / 167 (48,5 %)	29 / 71 (40,8 %)	1,187 [0,862; 1,636] 0,293		1,364 [0,777; 2,393] 0,279	-7,658 [-25,894; 10,578] 0,410

**Hyperphosphatämie basierend auf bestimmten Laborkriterien zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen Studienbeginn und Studienende.

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar

vs. = versus

RR = relatives Risiko

OR = Odds Ratio

ARR = Absolute Risikoreduktion

SAF = Safety Set

KI = Konfidenzintervall

Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 1.055 Patienten.

Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-199: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit anhaltender Hyperphosphatämie***> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	59 / 510 (11,6 %)	19 / 242 (7,9 %)	1,473 [0,899; 2,414] 0,124	0,697	1,535 [0,894; 2,638] 0,121	-3,717 [-8,319; 0,884] 0,113
	≥ 65 Jahre	11 / 197 (5,6 %)	3 / 106 (2,8 %)	1,973 [0,563; 6,918] 0,288		2,030 [0,554; 7,444] 0,285	-2,754 [-7,352; 1,845] 0,241
Geschlecht	Männlich	40 / 394 (10,2 %)	14 / 219 (6,4 %)	1,588 [0,884; 2,853] 0,122	0,952	1,655 [0,879; 3,114] 0,119	-3,760 [-8,354; 0,835] 0,109
	Weiblich	30 / 313 (9,6 %)	8 / 129 (6,2 %)	1,546 [0,728; 3,280] 0,257		1,603 [0,714; 3,599] 0,252	-3,383 [-8,881; 2,115] 0,228
Dialysetyp	HD	67 / 650 (10,3 %)	22 / 319 (6,9 %)	1,495 [0,941; 2,374] 0,089	0,977	1,551 [0,940; 2,562] 0,086	-3,411 [-7,205; 0,383] 0,078
	PD	3 / 57 (5,3 %)	0 / 29 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	19 / 264 (7,2 %)	4 / 137 (2,9 %)	2,465 [0,855; 7,103] 0,095	0,330	2,579 [0,859; 7,736] 0,091	-4,277 [-8,597; 0,042] 0,052
	Nein	51 / 443 (11,5 %)	18 / 211 (8,5 %)	1,350 [0,809; 2,251] 0,251		1,395 [0,793; 2,453] 0,248	-2,982 [-8,033; 2,070] 0,247
Region	EU	18 / 159 (11,3 %)	3 / 77 (3,9 %)	2,906 [0,883; 9,566] 0,079	0,476	3,149 [0,898; 11,037] 0,073	-7,425 [-14,265; -0,584] 0,033
	USA	27 / 343 (7,9 %)	9 / 170 (5,3 %)	1,487 [0,715; 3,090] 0,288		1,528 [0,702; 3,327] 0,285	-2,578 [-7,136; 1,981] 0,268
	ROW	25 / 205 (12,2 %)	10 / 101 (9,9 %)	1,232 [0,616; 2,464] 0,556		1,264 [0,582; 2,745] 0,554	-2,294 [-10,073; 5,485] 0,563
Rasse	Weiss	58 / 548 (10,6 %)	18 / 264 (6,8 %)	1,552 [0,934; 2,580] 0,090	0,956	1,618 [0,933; 2,805] 0,087	-3,766 [-7,930; 0,398] 0,076

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
	Schwarz	9 / 130 (6,9 %)	4 / 75 (5,3 %)	1,298 [0,414; 4,071] 0,655		1,320 [0,392; 4,444] 0,654	-1,590 [-8,502; 5,322] 0,652
	Andere	3 / 29 (10,3 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	8 / 90 (8,9 %)	2 / 38 (5,3 %)	1,689 [0,376; 7,587] 0,494	0,925	1,756 [0,355; 8,683] 0,490	-3,626 [-13,173; 5,921] 0,457
	Nicht-Hispanisch o. Latino	62 / 617 (10,0 %)	20 / 310 (6,5 %)	1,558 [0,959; 2,530] 0,073		1,620 [0,960; 2,735] 0,071	-3,597 [-7,372; 0,178] 0,062
Begleit-medikation	Ja	33 / 380 (8,7 %)	9 / 188 (4,8 %)	1,814 [0,887; 3,712] 0,103	0,598	1,891 [0,886; 4,040] 0,100	-3,897 [-8,205; 0,411] 0,076
	Nein	37 / 327 (11,3 %)	13 / 160 (8,1 %)	1,393 [0,762; 2,545] 0,282		1,443 [0,744; 2,798] 0,278	-3,190 [-8,917; 2,537] 0,275

***Anhaltende Hypo-/Hyperphosphatämie; Hyperkalzämie: wenn zwei aufeinanderfolgende Proben die Kriterien erfüllten und mindestens 6 Tage zwischen den beiden Proben lagen.

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar

vs. = versus

RR = relatives Risiko

OR = Odds Ratio

ARR = Absolute Risikoreduktion

SAF = Safety Set

KI = Konfidenzintervall

Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 1.055 Patienten.

Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-200: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit anhaltender Hyperphosphatämie***> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	68 / 510 (13,3 %)	24 / 242 (9,9 %)	1,344 [0,866; 2,086] 0,187	0,906	1,397 [0,854; 2,287] 0,183	-3,416 [-8,494; 1,662] 0,187
	≥ 65 Jahre	11 / 197 (5,6 %)	4 / 106 (3,8 %)	1,480 [0,483; 4,534] 0,493		1,508 [0,468; 4,857] 0,491	-1,810 [-6,766; 3,146] 0,474
Geschlecht	Männlich	46 / 394 (11,7 %)	17 / 219 (7,8 %)	1,504 [0,884; 2,558] 0,132	0,645	1,571 [0,877; 2,813] 0,129	-3,913 [-8,913; 1,087] 0,125
	Weiblich	33 / 313 (10,5 %)	11 / 129 (8,5 %)	1,236 [0,645; 2,370] 0,523		1,264 [0,618; 2,586] 0,521	-2,016 [-8,207; 4,175] 0,523
Dialysetyp	HD	75 / 650 (11,5 %)	28 / 319 (8,8 %)	1,315 [0,870; 1,986] 0,194	0,975	1,356 [0,859; 2,140] 0,191	-2,761 [-6,931; 1,409] 0,194
	PD	4 / 57 (7,0 %)	0 / 29 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	20 / 264 (7,6 %)	5 / 137 (3,6 %)	2,076 [0,796; 5,410] 0,135	0,344	2,164 [0,794; 5,897] 0,131	-3,926 [-8,537; 0,684] 0,095
	Nein	59 / 443 (13,3 %)	23 / 211 (10,9 %)	1,222 [0,777; 1,922] 0,386		1,256 [0,752; 2,096] 0,383	-2,418 [-8,021; 3,185] 0,398
Region	EU	19 / 159 (11,9 %)	4 / 77 (5,2 %)	2,300 [0,810; 6,530] 0,118	0,550	2,477 [0,812; 7,551] 0,111	-6,755 [-14,157; 0,647] 0,074
	USA	29 / 343 (8,5 %)	11 / 170 (6,5 %)	1,307 [0,669; 2,552] 0,433		1,335 [0,650; 2,742] 0,431	-1,984 [-6,892; 2,924] 0,428
	ROW	31 / 205 (15,1 %)	13 / 101 (12,9 %)	1,175 [0,643; 2,145] 0,600		1,206 [0,601; 2,420] 0,598	-2,251 [-11,042; 6,541] 0,616
Rasse	Weiss	65 / 548 (11,9 %)	22 / 264 (8,3 %)	1,423 [0,898; 2,256] 0,133	0,767	1,480 [0,891; 2,459] 0,130	-3,528 [-8,049; 0,993] 0,126

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
	Schwarz	10 / 130 (7,7 %)	6 / 75 (8,0 %)	0,962 [0,364; 2,540] 0,937		0,958 [0,334; 2,751] 0,937	0,308 [-7,674; 8,289] 0,940
	Andere	4 / 29 (13,8 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit medikation	Ja	51 / 540 (9,4 %)	20 / 277 (7,2 %)	1,308 [0,796; 2,149] 0,289	0,741	1,340 [0,782; 2,297] 0,287	-2,224 [-6,315; 1,866] 0,287
	Nein	28 / 167 (16,8 %)	8 / 71 (11,3 %)	1,488 [0,713; 3,103] 0,289		1,586 [0,685; 3,675] 0,282	-5,499 [-15,475; 4,478] 0,280

***Anhaltende Hypo-/Hyperphosphatämie; Hyperkalzämie: wenn zwei aufeinanderfolgende Proben die Kriterien erfüllten und mindestens 6 Tage zwischen den beiden Proben lagen.

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar

vs. = versus

RR = relatives Risiko

OR = Odds Ratio

ARR = Absolute Risikoreduktion

SAF = Safety Set

KI = Konfidenzintervall

Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 1.055 Patienten.

Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

4.3.1.3.2.4.7 <Endpunkt Patienten mit Hypophosphatämie> – RCT

Tabelle 4-201:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hypophosphatämie> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	7 / 45 (15,6 %)	2 / 16 (12,5 %)	1,244 [0,288; 5,381] 0,770	0,396	1,289 [0,239; 6,965] 0,768	-3,056 [-23,862; 17,751] 0,773
	≥ 65 Jahre	10 / 31 (32,3 %)	1 / 10 (10,0 %)	3,226 [0,469; 22,182] 0,234		4,286 [0,475; 38,638] 0,195	-22,258 [-50,256; 5,740] 0,119
Geschlecht	Männlich	10 / 46 (21,7 %)	1 / 15 (6,7 %)	3,261 [0,454; 23,413] 0,240	0,460	3,889 [0,455; 33,263] 0,215	-15,072 [-33,841; 3,697] 0,115
	Weiblich	7 / 30 (23,3 %)	2 / 11 (18,2 %)	1,283 [0,313; 5,264] 0,729		1,370 [0,238; 7,883] 0,725	-5,152 [-35,709; 25,406] 0,741
Region	EU	16 / 67 (23,9 %)	2 / 22 (9,1 %)	2,627 [0,655; 10,534] 0,173	0,227	3,137 [0,660; 14,904] 0,150	-14,790 [-31,984; 2,405] 0,092
	USA	1 / 9 (11,1 %)	1 / 4 (25,0 %)	0,444 [0,036; 5,464] 0,526		0,375 [0,017; 8,103] 0,532	13,889 [-39,732; 67,509] 0,612
Rasse	Weiss	16 / 72 (22,2 %)	3 / 25 (12,0 %)	1,852 [0,589; 5,826] 0,292	0,963	2,095 [0,555; 7,907] 0,275	-10,222 [-27,628; 7,183] 0,250
	Schwarz	0 / 2 (0,0 %)	0 / 0 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	1 / 2 (50,0 %)	0 / 1 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	6 / 36 (16,7 %)	1 / 17 (5,9 %)	2,833 [0,370; 21,723] 0,316	0,537	3,200 [0,354; 28,945] 0,301	-10,784 [-28,413; 6,844] 0,231
	Nein	11 / 40 (27,5 %)	2 / 9 (22,2 %)	1,237 [0,330; 4,641] 0,752		1,328 [0,238; 7,398] 0,746	-5,278 [-40,100; 29,545] 0,766
Hypophosphatämie: Definition auf der Basis der „preferred terms" unter Verwendung von adaptierten SMQ Gruppen							

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.							
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten							
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar							
vs. = versus							
RR = relatives Risiko							
OR = Odds Ratio							
ARR = Absolute Risikoreduktion							
SAF = Safety Set							
KI = Konfidenzintervall							
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 102 Patienten.							
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-202: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hypophosphatämie> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	22 / 510 (4,3 %)	12 / 242 (5,0 %)	0,870 [0,438; 1,728] 0,691	0,224	0,864 [0,420; 1,776] 0,691	0,645 [-2,690; 3,980] 0,705
	≥ 65 Jahre	6 / 197 (3,0 %)	8 / 106 (7,5 %)	0,404 [0,144; 1,132] 0,085		0,385 [0,130; 1,140] 0,085	4,501 [-1,268; 10,271] 0,126
Geschlecht	Männlich	13 / 394 (3,3 %)	12 / 219 (5,5 %)	0,602 [0,280; 1,297] 0,195	0,673	0,589 [0,264; 1,313] 0,196	2,180 [-1,402; 5,762] 0,233
	Weiblich	15 / 313 (4,8 %)	8 / 129 (6,2 %)	0,773 [0,336; 1,778] 0,544		0,761 [0,315; 1,842] 0,545	1,409 [-3,525; 6,344] 0,576
Dialysetyp	HD	27 / 650 (4,2 %)	17 / 319 (5,3 %)	0,779 [0,431; 1,409] 0,409	0,189	0,770 [0,413; 1,434] 0,410	1,175 [-1,803; 4,154] 0,439
	PD	1 / 57 (1,8 %)	3 / 29 (10,3 %)	0,170 [0,018; 1,559] 0,117		0,155 [0,015; 1,560] 0,113	8,590 [-3,610; 20,791] 0,168
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	13 / 264 (4,9 %)	5 / 137 (3,6 %)	1,349 [0,491; 3,706] 0,561	0,095	1,367 [0,477; 3,918] 0,560	-1,275 [-5,446; 2,897] 0,549
	Nein	15 / 443 (3,4 %)	15 / 211 (7,1 %)	0,476 [0,237; 0,956] 0,037		0,458 [0,220; 0,955] 0,037	3,723 [-0,262; 7,708] 0,067
Region	EU	3 / 159 (1,9 %)	3 / 77 (3,9 %)	0,484 [0,100; 2,344] 0,367	0,681	0,474 [0,093; 2,407] 0,368	2,009 [-2,889; 6,908] 0,421
	USA	16 / 343 (4,7 %)	9 / 170 (5,3 %)	0,881 [0,398; 1,953] 0,755		0,875 [0,379; 2,024] 0,755	0,629 [-3,516; 4,775] 0,766
	ROW	9 / 205 (4,4 %)	8 / 101 (7,9 %)	0,554 [0,220; 1,394] 0,210		0,534 [0,200; 1,428] 0,211	3,531 [-2,662; 9,724] 0,264
Rasse	Weiss	16 / 548 (2,9 %)	16 / 264 (6,1 %)	0,482 [0,245; 0,948] 0,035	0,266	0,466 [0,229; 0,947] 0,035	3,141 [-0,155; 6,437] 0,062

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
	Schwarz	10 / 130 (7,7 %)	4 / 75 (5,3 %)	1,442 [0,469; 4,439] 0,523		1,479 [0,447; 4,892] 0,521	-2,359 [-9,433; 4,715] 0,513
	Andere	2 / 29 (6,9 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	3 / 90 (3,3 %)	2 / 38 (5,3 %)	0,633 [0,110; 3,639] 0,609	0,920	0,621 [0,099; 3,873] 0,610	1,930 [-6,282; 10,142] 0,645
	Nicht-Hispanisch o. Latino	25 / 617 (4,1 %)	18 / 310 (5,8 %)	0,698 [0,387; 1,259] 0,232		0,685 [0,368; 1,276] 0,233	1,755 [-1,363; 4,872] 0,270
Begleit-medikation	Ja	12 / 380 (3,2 %)	8 / 188 (4,3 %)	0,742 [0,309; 1,784] 0,505	0,812	0,734 [0,295; 1,827] 0,506	1,097 [-2,350; 4,545] 0,533
	Nein	16 / 327 (4,9 %)	12 / 160 (7,5 %)	0,652 [0,316; 1,346] 0,248		0,635 [0,293; 1,375] 0,249	2,607 [-2,267; 7,481] 0,294

Hypophosphatämie: Definition auf der Basis der „preferred terms" unter Verwendung von adaptierten SMQ Gruppen
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 1.055 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-203: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hypophosphatämie> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	30 / 510 (5,9 %)	22 / 242 (9,1 %)	0,647 [0,381; 1,098] 0,106	0,798	0,625 [0,352; 1,108] 0,108	3,209 [-1,134; 7,552] 0,148
	≥ 65 Jahre	15 / 197 (7,6 %)	11 / 106 (10,4 %)	0,734 [0,350; 1,540] 0,413		0,712 [0,315; 1,611] 0,415	2,763 [-4,479; 10,006] 0,455
Geschlecht	Männlich	23 / 394 (5,8 %)	21 / 219 (9,6 %)	0,609 [0,345; 1,074] 0,087	0,636	0,585 [0,316; 1,082] 0,088	3,751 [-0,993; 8,496] 0,121
	Weiblich	22 / 313 (7,0 %)	12 / 129 (9,3 %)	0,756 [0,386; 1,481] 0,414		0,737 [0,353; 1,538] 0,416	2,274 [-3,754; 8,301] 0,460
Dialysetyp	HD	43 / 650 (6,6 %)	30 / 319 (9,4 %)	0,703 [0,450; 1,099] 0,123	0,428	0,682 [0,419; 1,110] 0,124	2,789 [-1,114; 6,692] 0,161
	PD	2 / 57 (3,5 %)	3 / 29 (10,3 %)	0,339 [0,060; 1,918] 0,221		0,315 [0,050; 2,002] 0,221	6,836 [-5,840; 19,512] 0,291
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	18 / 264 (6,8 %)	13 / 137 (9,5 %)	0,719 [0,363; 1,422] 0,343	0,808	0,698 [0,331; 1,471] 0,344	2,671 [-3,373; 8,715] 0,386
	Nein	27 / 443 (6,1 %)	20 / 211 (9,5 %)	0,643 [0,369; 1,120] 0,119		0,620 [0,339; 1,133] 0,120	3,384 [-1,364; 8,132] 0,162
Region	EU	9 / 159 (5,7 %)	3 / 77 (3,9 %)	1,453 [0,405; 5,215] 0,567	0,417	1,480 [0,389; 5,629] 0,565	-1,764 [-7,519; 3,990] 0,548
	USA	23 / 343 (6,7 %)	19 / 170 (11,2 %)	0,600 [0,336; 1,071] 0,084		0,571 [0,302; 1,081] 0,085	4,471 [-1,253; 10,195] 0,126
	ROW	13 / 205 (6,3 %)	11 / 101 (10,9 %)	0,582 [0,270; 1,254] 0,167		0,554 [0,239; 1,285] 0,169	4,550 [-2,752; 11,851] 0,222
Rasse	Weiss	29 / 548 (5,3 %)	24 / 264 (9,1 %)	0,582 [0,346; 0,980]	0,785	0,559 [0,319; 0,980]	3,799 [-0,317; 7,914]

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
				0,042		0,042	0,070
	Schwarz	13 / 130 (10,0 %)	9 / 75 (12,0 %)	0,833 [0,374; 1,856] 0,655		0,815 [0,331; 2,008] 0,656	2,000 [-7,540; 11,540] 0,681
	Andere	3 / 29 (10,3 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	33 / 540 (6,1 %)	30 / 277 (10,8 %)	0,564 [0,352; 0,905] 0,018	0,096	0,536 [0,319; 0,899] 0,018	4,719 [0,318; 9,120] 0,036
	Nein	12 / 167 (7,2 %)	3 / 71 (4,2 %)	1,701 [0,495; 5,843] 0,399		1,755 [0,480; 6,419] 0,395	-2,960 [-9,236; 3,316] 0,355

Hypophosphatämie: Definition auf der Basis der „preferred terms" unter Verwendung von adaptierten SMQ Gruppen
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 1.055 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-204:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hypophosphatämie**> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	2 / 45 (4,4 %)	1 / 16 (6,3 %)	0,711 [0,069; 7,321] 0,774	0,576	0,698 [0,059; 8,259] 0,775	1,806 [-11,906; 15,517] 0,796
	≥ 65 Jahre	2 / 31 (6,5 %)	2 / 10 (20,0 %)	0,323 [0,052; 2,002] 0,225		0,276 [0,033; 2,276] 0,232	13,548 [-15,576; 42,673] 0,362
Geschlecht	Männlich	3 / 46 (6,5 %)	3 / 15 (20,0 %)	0,326 [0,073; 1,447] 0,141	0,968	0,279 [0,050; 1,564] 0,147	13,478 [-10,326; 37,283] 0,267
	Weiblich	1 / 30 (3,3 %)	0 / 11 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Region	EU	4 / 67 (6,0 %)	2 / 22 (9,1 %)	0,657 [0,129; 3,344] 0,613	0,969	0,635 [0,108; 3,729] 0,615	3,121 [-10,771; 17,012] 0,660
	USA	0 / 9 (0,0 %)	1 / 4 (25,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	4 / 72 (5,6 %)	3 / 25 (12,0 %)	0,463 [0,111; 1,927] 0,290	n.a.	0,431 [0,090; 2,078] 0,295	6,444 [-8,185; 21,074] 0,388
	Schwarz	0 / 2 (0,0 %)	0 / 0 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 2 (0,0 %)	0 / 1 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	0 / 36 (0,0 %)	2 / 17 (11,8 %)	n.a.	0,975	n.a.	n.a.
	Nein	4 / 40 (10,0 %)	1 / 9 (11,1 %)	0,900 [0,114; 7,122] 0,920		0,889 [0,087; 9,057] 0,921	1,111 [-22,770; 24,992] 0,927

**Hypophosphatämie basierend auf bestimmten Laborkriterien während der Behandlungszeit.
In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
RR = relatives Risiko OR = Odds Ratio ARR = Absolute Risikoreduktion SAF = Safety Set KI = Konfidenzintervall Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 102 Patienten. Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-205:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hypophosphatämie**> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	32 / 510 (6,3 %)	17 / 242 (7,0 %)	0,893 [0,506; 1,576] 0,697	0,083	0,886 [0,482; 1,629] 0,697	0,750 [-3,234; 4,735] 0,712
	≥ 65 Jahre	8 / 197 (4,1 %)	12 / 106 (11,3 %)	0,359 [0,151; 0,850] 0,020		0,332 [0,131; 0,839] 0,020	7,260 [0,264; 14,256] 0,042
Geschlecht	Männlich	19 / 394 (4,8 %)	17 / 219 (7,8 %)	0,621 [0,330; 1,170] 0,141	0,766	0,602 [0,306; 1,184] 0,141	2,940 [-1,340; 7,220] 0,178
	Weiblich	21 / 313 (6,7 %)	12 / 129 (9,3 %)	0,721 [0,366; 1,422] 0,346		0,701 [0,334; 1,471] 0,348	2,593 [-3,402; 8,588] 0,397
Dialysetyp	HD	37 / 650 (5,7 %)	27 / 319 (8,5 %)	0,673 [0,417; 1,084] 0,104	0,887	0,653 [0,390; 1,093] 0,105	2,772 [-0,910; 6,454] 0,140
	PD	3 / 57 (5,3 %)	2 / 29 (6,9 %)	0,763 [0,135; 4,315] 0,760		0,750 [0,118; 4,760] 0,760	1,633 [-9,628; 12,895] 0,776
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	16 / 264 (6,1 %)	12 / 137 (8,8 %)	0,692 [0,337; 1,421] 0,316	0,957	0,672 [0,308; 1,464] 0,317	2,699 [-3,079; 8,476] 0,360
	Nein	24 / 443 (5,4 %)	17 / 211 (8,1 %)	0,672 [0,369; 1,224] 0,194		0,654 [0,343; 1,245] 0,196	2,639 [-1,761; 7,040] 0,240
Region	EU	6 / 159 (3,8 %)	4 / 77 (5,2 %)	0,726 [0,211; 2,499] 0,612	0,955	0,716 [0,196; 2,614] 0,613	1,421 [-4,498; 7,340] 0,638
	USA	22 / 343 (6,4 %)	17 / 170 (10,0 %)	0,641 [0,350; 1,175] 0,151		0,617 [0,318; 1,195] 0,152	3,586 [-1,871; 9,043] 0,198
	ROW	12 / 205 (5,9 %)	8 / 101 (7,9 %)	0,739 [0,312; 1,750] 0,492		0,723 [0,286; 1,829] 0,493	2,067 [-4,343; 8,478] 0,527
Rasse	Weiss	25 / 548 (4,6 %)	21 / 264 (8,0 %)	0,574 [0,327; 1,005] 0,052	0,751	0,553 [0,304; 1,008] 0,053	3,393 [-0,451; 7,236] 0,084

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
	Schwarz	12 / 130 (9,2 %)	8 / 75 (10,7 %)	0,865 [0,371; 2,021] 0,738		0,852 [0,332; 2,188] 0,739	1,436 [-7,615; 10,486] 0,756
	Andere	3 / 29 (10,3 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	5 / 90 (5,6 %)	3 / 38 (7,9 %)	0,704 [0,177; 2,798] 0,618	0,957	0,686 [0,156; 3,028] 0,619	2,339 [-7,835; 12,514] 0,652
	Nicht-Hispanisch o. Latino	35 / 617 (5,7 %)	26 / 310 (8,4 %)	0,676 [0,415; 1,103] 0,117		0,657 [0,388; 1,113] 0,118	2,714 [-1,017; 6,446] 0,154
Begleit-medikation	Ja	17 / 380 (4,5 %)	15 / 188 (8,0 %)	0,561 [0,286; 1,098] 0,091	0,457	0,540 [0,264; 1,107] 0,092	3,505 [-1,058; 8,069] 0,132
	Nein	23 / 327 (7,0 %)	14 / 160 (8,8 %)	0,804 [0,425; 1,520] 0,502		0,789 [0,395; 1,578] 0,503	1,716 [-3,694; 7,127] 0,534

**Hypophosphatämie basierend auf bestimmten Laborkriterien zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen Studienbeginn und Studienende.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 1.055 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-206:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hypophosphatämie**> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	47 / 510 (9,2 %)	30 / 242 (12,4 %)	0,743 [0,483; 1,145] 0,178	0,717	0,717 [0,441; 1,166] 0,180	3,181 [-1,978; 8,340] 0,227
	≥ 65 Jahre	18 / 197 (9,1 %)	15 / 106 (14,2 %)	0,646 [0,339; 1,229] 0,183		0,610 [0,294; 1,266] 0,185	5,014 [-3,299; 13,327] 0,237
Geschlecht	Männlich	32 / 394 (8,1 %)	28 / 219 (12,8 %)	0,635 [0,393; 1,026] 0,064	0,547	0,603 [0,353; 1,031] 0,065	4,664 [-0,845; 10,172] 0,097
	Weiblich	33 / 313 (10,5 %)	17 / 129 (13,2 %)	0,800 [0,462; 1,384] 0,425		0,776 [0,416; 1,450] 0,427	2,635 [-4,589; 9,859] 0,475
Dialysetyp	HD	60 / 650 (9,2 %)	42 / 319 (13,2 %)	0,701 [0,484; 1,016] 0,061	0,785	0,671 [0,441; 1,020] 0,062	3,935 [-0,681; 8,552] 0,095
	PD	5 / 57 (8,8 %)	3 / 29 (10,3 %)	0,848 [0,218; 3,303] 0,812		0,833 [0,185; 3,760] 0,813	1,573 [-12,432; 15,578] 0,826
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	26 / 264 (9,8 %)	21 / 137 (15,3 %)	0,642 [0,376; 1,099] 0,106	0,597	0,603 [0,326; 1,118] 0,108	5,480 [-2,090; 13,050] 0,156
	Nein	39 / 443 (8,8 %)	24 / 211 (11,4 %)	0,774 [0,478; 1,252] 0,297		0,752 [0,440; 1,287] 0,299	2,571 [-2,753; 7,895] 0,344
Region	EU	13 / 159 (8,2 %)	4 / 77 (5,2 %)	1,574 [0,531; 4,668] 0,414	0,227	1,625 [0,512; 5,160] 0,410	-2,981 [-9,739; 3,777] 0,387
	USA	34 / 343 (9,9 %)	29 / 170 (17,1 %)	0,581 [0,367; 0,921] 0,021		0,535 [0,314; 0,913] 0,022	7,146 [0,100; 14,193] 0,047
	ROW	18 / 205 (8,8 %)	12 / 101 (11,9 %)	0,739 [0,370; 1,474] 0,391		0,714 [0,330; 1,546] 0,393	3,101 [-4,751; 10,952] 0,439
Rasse	Weiss	44 / 548 (8,0 %)	31 / 264 (11,7 %)	0,684 [0,442; 1,057]	0,737	0,656 [0,404; 1,066]	3,713 [-1,053; 8,479]

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
				0,087		0,089	0,127
	Schwarz	16 / 130 (12,3 %)	13 / 75 (17,3 %)	0,710 [0,362; 1,394] 0,320		0,669 [0,302; 1,482] 0,322	5,026 [-6,161; 16,213] 0,379
	Andere	5 / 29 (17,2 %)	1 / 9 (11,1 %)	1,552 [0,207; 11,611] 0,669		1,667 [0,169; 16,479] 0,662	-6,130 [-32,638; 20,377] 0,650
Begleit-medikation	Ja	47 / 540 (8,7 %)	39 / 277 (14,1 %)	0,618 [0,415; 0,921] 0,018	0,137	0,582 [0,370; 0,914] 0,019	5,376 [0,305; 10,447] 0,038
	Nein	18 / 167 (10,8 %)	6 / 71 (8,5 %)	1,275 [0,528; 3,079] 0,588		1,309 [0,497; 3,448] 0,586	-2,328 [-10,725; 6,070] 0,587

**Hypophosphatämie basierend auf bestimmten Laborkriterien zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen Studienbeginn und Studienende.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 1.055 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-207:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit anhaltender Hypophosphatämie***> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	1 / 510 (0,2 %)	3 / 242 (1,2 %)	0,158 [0,017; 1,513] 0,109	0,979	0,157 [0,016; 1,513] 0,109	1,044 [-0,411; 2,498] 0,160
	≥ 65 Jahre	0 / 197 (0,0 %)	1 / 106 (0,9 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	0 / 394 (0,0 %)	0 / 219 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Weiblich	1 / 313 (0,3 %)	4 / 129 (3,1 %)	0,103 [0,012; 0,913] 0,041		0,100 [0,011; 0,905] 0,040	2,781 [-0,321; 5,884] 0,079
Dialysetyp	HD	1 / 650 (0,2 %)	4 / 319 (1,3 %)	0,123 [0,014; 1,093] 0,060	n.a.	0,121 [0,014; 1,090] 0,060	1,100 [-0,165; 2,365] 0,088
	PD	0 / 57 (0,0 %)	0 / 29 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	0 / 264 (0,0 %)	0 / 137 (0,0 %)	n.a.	0,995	n.a.	n.a.
	Nein	1 / 443 (0,2 %)	4 / 211 (1,9 %)	0,119 [0,013; 1,059] 0,056		0,117 [0,013; 1,054] 0,056	1,670 [-0,240; 3,580] 0,087
Region	EU	0 / 159 (0,0 %)	1 / 77 (1,3 %)	n.a.	0,999	n.a.	n.a.
	USA	0 / 343 (0,0 %)	0 / 170 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	1 / 205 (0,5 %)	3 / 101 (3,0 %)	0,164 [0,017; 1,559] 0,116		0,160 [0,016; 1,559] 0,115	2,482 [-1,012; 5,977] 0,164
Rasse	Weiss	1 / 548 (0,2 %)	4 / 264 (1,5 %)	0,120 [0,014; 1,072] 0,058	n.a.	0,119 [0,013; 1,068] 0,057	1,333 [-0,195; 2,860] 0,087
	Schwarz	0 / 130 (0,0 %)	0 / 75 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 29 (0,0 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Ethnizität	Hispanisch	0 / 90 (0,0 %)	0 / 38 (0,0 %)	n.a.	0,996	n.a.	n.a.

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
	o. Latino						
	Nicht-Hispanisch o. Latino	1 / 617 (0,2 %)	4 / 310 (1,3 %)	0,126 [0,014; 1,119] 0,063		0,124 [0,014; 1,116] 0,063	1,128 [-0,176; 2,432] 0,090
Begleit-medikation	Ja	0 / 380 (0,0 %)	1 / 188 (0,5 %)	n.a.	0,972	n.a.	n.a.
	Nein	1 / 327 (0,3 %)	3 / 160 (1,9 %)	0,163 [0,017; 1,556] 0,115		0,161 [0,017; 1,556] 0,114	1,569 [-0,636; 3,774] 0,163

*** Anhaltende Hypo-/Hyperphosphatämie; Hyperkalzämie: wenn zwei aufeinanderfolgende Proben die Kriterien erfüllten und mindestens 6 Tage zwischen den beiden Proben lagen.

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar

vs. = versus

RR = relatives Risiko

OR = Odds Ratio

ARR = Absolute Risikoreduktion

SAF = Safety Set

KI = Konfidenzintervall

Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 1.055 Patienten.

Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-208:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit anhaltender Hypophosphatämie***> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	2 / 510 (0,4 %)	4 / 242 (1,7 %)	0,237 [0,044; 1,286] 0,095	0,619	0,234 [0,043; 1,288] 0,095	1,261 [-0,448; 2,969] 0,148
	≥ 65 Jahre	1 / 197 (0,5 %)	1 / 106 (0,9 %)	0,538 [0,034; 8,516] 0,660		0,536 [0,033; 8,652] 0,660	0,436 [-1,664; 2,535] 0,684
Geschlecht	Männlich	1 / 394 (0,3 %)	0 / 219 (0,0 %)	n.a.	0,976	n.a.	n.a.
	Weiblich	2 / 313 (0,6 %)	5 / 129 (3,9 %)	0,165 [0,032; 0,839] 0,030		0,159 [0,031; 0,833] 0,030	3,237 [-0,274; 6,748] 0,071
Dialysetyp	HD	3 / 650 (0,5 %)	5 / 319 (1,6 %)	0,294 [0,071; 1,224] 0,093	n.a.	0,291 [0,069; 1,226] 0,093	1,106 [-0,364; 2,576] 0,140
	PD	0 / 57 (0,0 %)	0 / 29 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	1 / 264 (0,4 %)	1 / 137 (0,7 %)	0,519 [0,033; 8,233] 0,642	0,635	0,517 [0,032; 8,331] 0,642	0,351 [-1,261; 1,963] 0,669
	Nein	2 / 443 (0,5 %)	4 / 211 (1,9 %)	0,238 [0,044; 1,290] 0,096		0,235 [0,043; 1,292] 0,096	1,444 [-0,516; 3,405] 0,149
Region	EU	0 / 159 (0,0 %)	1 / 77 (1,3 %)	n.a.	0,559	n.a.	n.a.
	USA	2 / 343 (0,6 %)	1 / 170 (0,6 %)	0,991 [0,091; 10,855] 0,994		0,991 [0,089; 11,009] 0,994	0,005 [-1,403; 1,413] 0,994
	Andere	1 / 205 (0,5 %)	3 / 101 (3,0 %)	0,164 [0,017; 1,559] 0,116		0,160 [0,016; 1,559] 0,115	2,482 [-1,012; 5,977] 0,164
Rasse	Weiss	2 / 548 (0,4 %)	5 / 264 (1,9 %)	0,193 [0,038; 0,987] 0,048	n.a.	0,190 [0,037; 0,985] 0,048	1,529 [-0,206; 3,264] 0,084
	Schwarz	1 / 130 (0,8 %)	0 / 75 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
	Andere	0 / 29 (0,0 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	2 / 540 (0,4 %)	5 / 277 (1,8 %)	0,205 [0,040; 1,051] 0,057	0,970	0,202 [0,039; 1,049] 0,057	1,435 [-0,229; 3,098] 0,091
	Nein	1 / 167 (0,6 %)	0 / 71 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

*** Anhaltende Hypo-/Hyperphosphatämie; Hyperkalzämie: wenn zwei aufeinanderfolgende Proben die Kriterien erfüllten und mindestens 6 Tage zwischen den beiden Proben lagen.

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar

vs. = versus

RR = relatives Risiko

OR = Odds Ratio

ARR = Absolute Risikoreduktion

SAF = Safety Set

KI = Konfidenzintervall

Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 1.055 Patienten.

Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

4.3.1.3.2.4.8 <Endpunkt Patienten mit Hypokalzämie> – RCT

Tabelle 4-209:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hypokalzämie> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	0 / 45 (0,0 %)	0 / 16 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	≥ 65 Jahre	0 / 31 (0,0 %)	0 / 10 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	0 / 46 (0,0 %)	0 / 15 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Weiblich	0 / 30 (0,0 %)	0 / 11 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Region	EU	0 / 67 (0,0 %)	0 / 22 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	USA	0 / 9 (0,0 %)	0 / 4 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	0 / 72 (0,0 %)	0 / 25 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Schwarz	0 / 2 (0,0 %)	0 / 0 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 2 (0,0 %)	0 / 1 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	0 / 36 (0,0 %)	0 / 17 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Nein	0 / 40 (0,0 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

Hypokalzämie: Definition auf der Basis der „preferred terms" unter Verwendung von adaptierten SMQ Gruppen
In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
SAF = Safety Set KI = Konfidenzintervall Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 102 Patienten. Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-210:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hypokalzämie> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	21 / 510 (4,1 %)	14 / 242 (5,8 %)	0,712 [0,368; 1,375] 0,312	0,984	0,699 [0,349; 1,400] 0,313	1,667 [-1,837; 5,172] 0,351
	≥ 65 Jahre	4 / 197 (2,0 %)	3 / 106 (2,8 %)	0,717 [0,164; 3,146] 0,660		0,712 [0,156; 3,240] 0,660	0,800 [-2,971; 4,570] 0,678
Geschlecht	Männlich	17 / 394 (4,3 %)	11 / 219 (5,0 %)	0,859 [0,410; 1,801] 0,687	0,497	0,853 [0,392; 1,855] 0,688	0,708 [-2,900; 4,316] 0,700
	Weiblich	8 / 313 (2,6 %)	6 / 129 (4,7 %)	0,550 [0,195; 1,552] 0,258		0,538 [0,183; 1,582] 0,260	2,095 [-2,026; 6,217] 0,319
Dialysetyp	HD	23 / 650 (3,5 %)	15 / 319 (4,7 %)	0,753 [0,398; 1,422] 0,381	0,701	0,743 [0,382; 1,445] 0,382	1,164 [-1,621; 3,948] 0,413
	PD	2 / 57 (3,5 %)	2 / 29 (6,9 %)	0,509 [0,075; 3,430] 0,488		0,491 [0,066; 3,676] 0,489	3,388 [-7,336; 14,112] 0,536
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	3 / 264 (1,1 %)	6 / 137 (4,4 %)	0,259 [0,066; 1,022] 0,054	0,100	0,251 [0,062; 1,019] 0,053	3,243 [-0,490; 6,976] 0,089
	Nein	22 / 443 (5,0 %)	11 / 211 (5,2 %)	0,953 [0,471; 1,928] 0,893		0,950 [0,452; 1,998] 0,893	0,247 [-3,467; 3,962] 0,896
Region	EU	4 / 159 (2,5 %)	2 / 77 (2,6 %)	0,969 [0,181; 5,173] 0,970	0,903	0,968 [0,173; 5,402] 0,970	0,082 [-4,281; 4,445] 0,971
	USA	12 / 343 (3,5 %)	8 / 170 (4,7 %)	0,743 [0,310; 1,784] 0,507		0,734 [0,294; 1,831] 0,508	1,207 [-2,607; 5,022] 0,535
	ROW	9 / 205 (4,4 %)	7 / 101 (6,9 %)	0,633 [0,243; 1,652] 0,351		0,617 [0,223; 1,706] 0,352	2,540 [-3,341; 8,422] 0,397
Rasse	Weiss	21 / 548 (3,8 %)	12 / 264 (4,5 %)	0,843 [0,421; 1,687] 0,630	0,507	0,837 [0,405; 1,728] 0,630	0,713 [-2,336; 3,763] 0,647

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
	Schwarz	2 / 130 (1,5 %)	4 / 75 (5,3 %)	0,288 [0,054; 1,538] 0,145		0,277 [0,050; 1,552] 0,144	3,795 [-1,850; 9,440] 0,188
	Andere	2 / 29 (6,9 %)	1 / 9 (11,1 %)	0,621 [0,063; 6,074] 0,682		0,593 [0,047; 7,415] 0,685	4,215 [-19,568; 27,997] 0,728
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	5 / 90 (5,6 %)	1 / 38 (2,6 %)	2,111 [0,255; 17,470] 0,488	0,278	2,176 [0,246; 19,282] 0,485	-2,924 [-10,017; 4,169] 0,419
	Nicht-Hispanisch o. Latino	20 / 617 (3,2 %)	16 / 310 (5,2 %)	0,628 [0,330; 1,195] 0,156		0,616 [0,314; 1,205] 0,157	1,920 [-0,981; 4,820] 0,195
Begleit-medikation	Ja	17 / 380 (4,5 %)	13 / 188 (6,9 %)	0,647 [0,321; 1,304] 0,223	0,546	0,630 [0,299; 1,327] 0,224	2,441 [-1,878; 6,760] 0,268
	Nein	8 / 327 (2,4 %)	4 / 160 (2,5 %)	0,979 [0,299; 3,201] 0,971		0,978 [0,290; 3,298] 0,971	0,054 [-2,926; 3,033] 0,972

Hypokalzämie: Definition auf der Basis der „preferred terms" unter Verwendung von adaptierten SMQ Gruppen
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 1.055 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-211:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hypokalzämie> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	29 / 510 (5,7 %)	19 / 242 (7,9 %)	0,724 [0,415; 1,265] 0,257	0,933	0,708 [0,388; 1,289] 0,259	2,165 [-1,927; 6,257] 0,300
	≥ 65 Jahre	5 / 197 (2,5 %)	4 / 106 (3,8 %)	0,673 [0,185; 2,452] 0,548		0,664 [0,174; 2,527] 0,548	1,236 [-3,080; 5,551] 0,575
Geschlecht	Männlich	22 / 394 (5,6 %)	14 / 219 (6,4 %)	0,873 [0,456; 1,672] 0,683	0,396	0,866 [0,434; 1,729] 0,683	0,809 [-3,272; 4,890] 0,698
	Weiblich	12 / 313 (3,8 %)	9 / 129 (7,0 %)	0,550 [0,237; 1,272] 0,162		0,532 [0,218; 1,294] 0,164	3,143 [-1,905; 8,191] 0,222
Dialysetyp	HD	31 / 650 (4,8 %)	21 / 319 (6,6 %)	0,724 [0,423; 1,240] 0,240	0,957	0,711 [0,402; 1,258] 0,241	1,814 [-1,464; 5,092] 0,278
	PD	3 / 57 (5,3 %)	2 / 29 (6,9 %)	0,763 [0,135; 4,315] 0,760		0,750 [0,118; 4,760] 0,760	1,633 [-9,628; 12,895] 0,776
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	6 / 264 (2,3 %)	7 / 137 (5,1 %)	0,445 [0,152; 1,298] 0,138	0,325	0,432 [0,142; 1,311] 0,138	2,837 [-1,363; 7,036] 0,185
	Nein	28 / 443 (6,3 %)	16 / 211 (7,6 %)	0,834 [0,461; 1,507] 0,547		0,822 [0,435; 1,555] 0,547	1,262 [-3,129; 5,654] 0,573
Region	EU	6 / 159 (3,8 %)	3 / 77 (3,9 %)	0,969 [0,249; 3,770] 0,963	0,780	0,967 [0,235; 3,976] 0,963	0,123 [-5,221; 5,466] 0,964
	USA	16 / 343 (4,7 %)	10 / 170 (5,9 %)	0,793 [0,368; 1,710] 0,554		0,783 [0,347; 1,764] 0,555	1,218 [-3,085; 5,521] 0,579
	ROW	12 / 205 (5,9 %)	10 / 101 (9,9 %)	0,591 [0,264; 1,322] 0,200		0,566 [0,236; 1,358] 0,202	4,047 [-2,926; 11,021] 0,255
Rasse	Weiss	26 / 548 (4,7 %)	17 / 264 (6,4 %)	0,737 [0,407; 1,334]	0,914	0,724 [0,386; 1,359]	1,695 [-1,868; 5,258]

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
				0,313		0,314	0,351
	Schwarz	5 / 130 (3,8 %)	5 / 75 (6,7 %)	0,577 [0,173; 1,928] 0,372		0,560 [0,157; 2,001] 0,372	2,821 [-3,926; 9,567] 0,413
	Andere	3 / 29 (10,3 %)	1 / 9 (11,1 %)	0,931 [0,110; 7,882] 0,948		0,923 [0,084; 10,154] 0,948	0,766 [-23,958; 25,490] 0,952
Begleit-medikation	Ja	30 / 540 (5,6 %)	21 / 277 (7,6 %)	0,733 [0,428; 1,256] 0,258	0,857	0,717 [0,402; 1,278] 0,259	2,026 [-1,778; 5,829] 0,297
	Nein	4 / 167 (2,4 %)	2 / 71 (2,8 %)	0,850 [0,159; 4,537] 0,849		0,847 [0,152; 4,731] 0,850	0,422 [-4,134; 4,977] 0,856

Hypokalzämie: Definition auf der Basis der „preferred terms" unter Verwendung von adaptierten SMQ Gruppen
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 1.055 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-212: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hypokalzämie**> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	7 / 45 (15,6 %)	3 / 16 (18,8 %)	0,830 [0,243; 2,828] 0,765	0,635	0,798 [0,180; 3,549] 0,767	3,194 [-20,950; 27,339] 0,795
	≥ 65 Jahre	8 / 31 (25,8 %)	2 / 10 (20,0 %)	1,290 [0,326; 5,107] 0,717		1,391 [0,243; 7,974] 0,711	-5,806 [-38,793; 27,180] 0,730
Geschlecht	Männlich	9 / 46 (19,6 %)	4 / 15 (26,7 %)	0,734 [0,264; 2,042] 0,553	0,324	0,669 [0,172; 2,597] 0,561	7,101 [-21,990; 36,193] 0,632
	Weiblich	6 / 30 (20,0 %)	1 / 11 (9,1 %)	2,200 [0,297; 16,274] 0,440		2,500 [0,266; 23,527] 0,423	-10,909 [-34,858; 13,040] 0,372
Region	EU	15 / 67 (22,4 %)	4 / 22 (18,2 %)	1,231 [0,457; 3,321] 0,681	0,968	1,298 [0,381; 4,424] 0,677	-4,206 [-25,321; 16,909] 0,696
	USA	0 / 9 (0,0 %)	1 / 4 (25,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	15 / 72 (20,8 %)	4 / 25 (16,0 %)	1,302 [0,477; 3,556] 0,607	0,929	1,382 [0,412; 4,638] 0,601	-4,833 [-23,728; 14,061] 0,616
	Schwarz	0 / 2 (0,0 %)	0 / 0 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 2 (0,0 %)	1 / 1 (100,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	6 / 36 (16,7 %)	4 / 17 (23,5 %)	0,708 [0,230; 2,184] 0,548	0,342	0,650 [0,157; 2,696] 0,553	6,863 [-19,774; 33,500] 0,614
	Nein	9 / 40 (22,5 %)	1 / 9 (11,1 %)	2,025 [0,292; 14,026] 0,475		2,323 [0,255; 21,116] 0,454	-11,389 [-37,663; 14,885] 0,396

**Hypokalzämie basierend auf bestimmten Laborkriterien während der Behandlungszeit.
In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar vs. = versus RR = relatives Risiko OR = Odds Ratio ARR = Absolute Risikoreduktion SAF = Safety Set KI = Konfidenzintervall Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 102 Patienten. Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-213: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hypokalzämie**> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	92 / 510 (18,0 %)	54 / 242 (22,3 %)	0,808 [0,599; 1,090] 0,164	0,359	0,766 [0,525; 1,118] 0,167	4,275 [-2,726; 11,275] 0,231
	≥ 65 Jahre	32 / 197 (16,2 %)	16 / 106 (15,1 %)	1,076 [0,620; 1,868] 0,794		1,091 [0,568; 2,095] 0,794	-1,149 [-10,443; 8,145] 0,808
Geschlecht	Männlich	64 / 394 (16,2 %)	47 / 219 (21,5 %)	0,757 [0,540; 1,062] 0,107	0,211	0,710 [0,467; 1,079] 0,109	5,218 [-2,096; 12,531] 0,162
	Weiblich	60 / 313 (19,2 %)	23 / 129 (17,8 %)	1,075 [0,696; 1,661] 0,744		1,093 [0,642; 1,860] 0,743	-1,340 [-10,093; 7,413] 0,764
Dialysetyp	HD	118 / 650 (18,2 %)	63 / 319 (19,7 %)	0,919 [0,698; 1,210] 0,548	0,161	0,901 [0,641; 1,267] 0,549	1,595 [-4,279; 7,470] 0,595
	PD	6 / 57 (10,5 %)	7 / 29 (24,1 %)	0,436 [0,161; 1,179] 0,102		0,370 [0,111; 1,227] 0,104	13,612 [-6,154; 33,377] 0,177
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	33 / 264 (12,5 %)	21 / 137 (15,3 %)	0,815 [0,491; 1,354] 0,430	0,826	0,789 [0,437; 1,425] 0,432	2,828 [-4,993; 10,650] 0,478
	Nein	91 / 443 (20,5 %)	49 / 211 (23,2 %)	0,885 [0,651; 1,201] 0,432		0,855 [0,576; 1,267] 0,435	2,681 [-5,071; 10,433] 0,498
Region	EU	36 / 159 (22,6 %)	15 / 77 (19,5 %)	1,162 [0,679; 1,989] 0,583	0,434	1,210 [0,616; 2,377] 0,580	-3,161 [-15,485; 9,163] 0,615
	USA	40 / 343 (11,7 %)	24 / 170 (14,1 %)	0,826 [0,516; 1,324] 0,427		0,803 [0,466; 1,383] 0,429	2,456 [-4,250; 9,161] 0,473
	ROW	48 / 205 (23,4 %)	31 / 101 (30,7 %)	0,763 [0,520; 1,120] 0,167		0,690 [0,405; 1,176] 0,172	7,278 [-5,395; 19,952] 0,260
Rasse	Weiss	102 / 548 (18,6 %)	60 / 264 (22,7 %)	0,819 [0,617; 1,087]	0,611	0,778 [0,543; 1,114]	4,114 [-2,677; 10,905]

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
				0,167		0,170	0,235
	Schwarz	17 / 130 (13,1 %)	8 / 75 (10,7 %)	1,226 [0,556; 2,703] 0,614		1,260 [0,516; 3,077] 0,612	-2,410 [-12,068; 7,248] 0,625
	Andere	5 / 29 (17,2 %)	2 / 9 (22,2 %)	0,776 [0,180; 3,339] 0,733		0,729 [0,115; 4,607] 0,737	4,981 [-29,325; 39,287] 0,776
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	14 / 90 (15,6 %)	6 / 38 (15,8 %)	0,985 [0,409; 2,370] 0,973	0,770	0,982 [0,347; 2,784] 0,973	0,234 [-14,800; 15,268] 0,976
	Nicht-Hispanisch o. Latino	110 / 617 (17,8 %)	64 / 310 (20,6 %)	0,864 [0,655; 1,138] 0,298		0,834 [0,591; 1,176] 0,300	2,817 [-3,240; 8,874] 0,362
Begleit-medikation	Ja	55 / 380 (14,5 %)	37 / 188 (19,7 %)	0,735 [0,504; 1,074] 0,111	0,232	0,691 [0,436; 1,093] 0,114	5,207 [-2,199; 12,613] 0,168
	Nein	69 / 327 (21,1 %)	33 / 160 (20,6 %)	1,023 [0,707; 1,480] 0,904		1,029 [0,646; 1,640] 0,904	-0,476 [-9,096; 8,144] 0,914

**Hypokalzämie basierend auf bestimmten Laborkriterien zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen Studienbeginn und Studienende.

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar

vs. = versus

RR = relatives Risiko

OR = Odds Ratio

ARR = Absolute Risikoreduktion

SAF = Safety Set

KI = Konfidenzintervall

Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 1.055 Patienten.

Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-214: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hypokalzämie**> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	112 / 510 (22,0 %)	69 / 242 (28,5 %)	0,770 [0,595; 0,997] 0,047	0,083	0,706 [0,498; 1,000] 0,050	6,552 [-1,310; 14,413] 0,102
	≥ 65 Jahre	38 / 197 (19,3 %)	16 / 106 (15,1 %)	1,278 [0,749; 2,180] 0,368		1,344 [0,710; 2,546] 0,364	-4,195 [-13,803; 5,413] 0,392
Geschlecht	Männlich	74 / 394 (18,8 %)	56 / 219 (25,6 %)	0,734 [0,541; 0,997] 0,048	0,121	0,673 [0,453; 0,999] 0,050	6,789 [-1,159; 14,737] 0,094
	Weiblich	76 / 313 (24,3 %)	29 / 129 (22,5 %)	1,080 [0,742; 1,572] 0,688		1,106 [0,679; 1,800] 0,686	-1,801 [-11,636; 8,035] 0,720
Dialysetyp	HD	142 / 650 (21,8 %)	78 / 319 (24,5 %)	0,893 [0,702; 1,138] 0,361	0,385	0,864 [0,630; 1,185] 0,363	2,605 [-3,903; 9,113] 0,433
	PD	8 / 57 (14,0 %)	7 / 29 (24,1 %)	0,581 [0,234; 1,445] 0,243		0,513 [0,165; 1,592] 0,248	10,103 [-10,252; 30,458] 0,331
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	43 / 264 (16,3 %)	23 / 137 (16,8 %)	0,970 [0,611; 1,540] 0,898	0,496	0,964 [0,554; 1,679] 0,898	0,500 [-7,912; 8,913] 0,907
	Nein	107 / 443 (24,2 %)	62 / 211 (29,4 %)	0,822 [0,630; 1,073] 0,149		0,765 [0,530; 1,105] 0,154	5,230 [-3,398; 13,858] 0,235
Region	EU	45 / 159 (28,3 %)	19 / 77 (24,7 %)	1,147 [0,723; 1,821] 0,561	0,344	1,205 [0,647; 2,246] 0,557	-3,627 [-17,464; 10,211] 0,607
	USA	48 / 343 (14,0 %)	29 / 170 (17,1 %)	0,820 [0,538; 1,252] 0,359		0,791 [0,479; 1,308] 0,361	3,065 [-4,299; 10,428] 0,415
	ROW	57 / 205 (27,8 %)	37 / 101 (36,6 %)	0,759 [0,541; 1,065] 0,110		0,666 [0,401; 1,106] 0,116	8,829 [-5,007; 22,665] 0,211
Rasse	Weiss	124 / 548 (22,6 %)	73 / 264 (27,7 %)	0,818 [0,638; 1,050]	0,624	0,765 [0,547; 1,071]	5,024 [-2,466; 12,514]

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
				0,115		0,118	0,189
	Schwarz	20 / 130 (15,4 %)	10 / 75 (13,3 %)	1,154 [0,571; 2,333] 0,690		1,182 [0,521; 2,680] 0,689	-2,051 [-12,717; 8,614] 0,706
	Andere	6 / 29 (20,7 %)	2 / 9 (22,2 %)	0,931 [0,226; 3,832] 0,921		0,913 [0,149; 5,580] 0,922	1,533 [-33,433; 36,498] 0,932
Begleit-medikation	Ja	104 / 540 (19,3 %)	67 / 277 (24,2 %)	0,796 [0,607; 1,044] 0,099	0,274	0,748 [0,528; 1,059] 0,102	4,928 [-1,945; 11,802] 0,160
	Nein	46 / 167 (27,5 %)	18 / 71 (25,4 %)	1,086 [0,680; 1,736] 0,729		1,119 [0,594; 2,109] 0,727	-2,193 [-16,354; 11,968] 0,762

**Hypokalzämie basierend auf bestimmten Laborkriterien zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen Studienbeginn und Studienende.

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar

vs. = versus

RR = relatives Risiko

OR = Odds Ratio

ARR = Absolute Risikoreduktion

SAF = Safety Set

KI = Konfidenzintervall

Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 1.055 Patienten.

Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

4.3.1.3.2.4.9 <Endpunkt Patienten mit Hyperparathyreoidismus> – RCT

Tabelle 4-215: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hyperparathyreoidismus> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	0 / 45 (0,0 %)	0 / 16 (0,0 %)	n.a.	0,979	n.a.	n.a.
	≥ 65 Jahre	1 / 31 (3,2 %)	0 / 10 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	0 / 46 (0,0 %)	0 / 15 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Weiblich	1 / 30 (3,3 %)	0 / 11 (0,0 5)	n.a.		n.a.	n.a.
Region	EU	1 / 67 (1,5 %)	0 / 22 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	USA	0 / 9 (0,0 %)	0 / 4 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	1 / 72 (1,4 %)	0 / 25 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Schwarz	0 / 2 (0,0 %)	0 / 0 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 2 (0,0 %)	0 / 1 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	0 / 36 (0,0 %)	0 / 17 (0,0 %)	n.a.	0,980	n.a.	n.a.
	Nein	1 / 40 (2,5 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

Hyperparathyreoidismus: Definition auf der Basis der „preferred terms" unter Verwendung von adaptierten SMQ Gruppen
In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
SAF = Safety Set KI = Konfidenzintervall Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 102 Patienten. Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-216: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hyperparathyreoidismus> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	28 / 510 (5,5 %)	17 / 242 (7,0 %)	0,782 [0,436; 1,400] 0,407	0,490	0,769 [0,412; 1,434] 0,408	1,535 [-2,375; 5,444] 0,442
	≥ 65 Jahre	11 / 197 (5,6 %)	5 / 106 (4,7 %)	1,184 [0,422; 3,317] 0,748		1,195 [0,404; 3,534] 0,748	-0,867 [-6,157; 4,423] 0,748
Geschlecht	Männlich	18 / 394 (4,6 %)	11 / 219 (5,0 %)	0,910 [0,438; 1,891] 0,800	0,772	0,905 [0,420; 1,953] 0,800	0,454 [-3,188; 4,096] 0,807
	Weiblich	21 / 313 (6,7 %)	11 / 129 (8,5 %)	0,787 [0,391; 1,585] 0,502		0,771 [0,361; 1,650] 0,504	1,818 [-3,981; 7,617] 0,539
Dialysetyp	HD	35 / 650 (5,4 %)	20 / 319 (6,3 %)	0,859 [0,504; 1,463] 0,576	0,848	0,851 [0,483; 1,499] 0,576	0,885 [-2,391; 4,161] 0,596
	PD	4 / 57 (7,0 %)	2 / 29 (6,9 %)	1,018 [0,198; 5,232] 0,983		1,019 [0,175; 5,919] 0,983	-0,121 [-11,896; 11,654] 0,984
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	17 / 264 (6,4 %)	12 / 137 (8,8 %)	0,735 [0,362; 1,495] 0,395	0,491	0,717 [0,332; 1,548] 0,397	2,320 [-3,505; 8,145] 0,435
	Nein	22 / 443 (5,0 %)	10 / 211 (4,7 %)	1,048 [0,505; 2,173] 0,900		1,050 [0,488; 2,260] 0,900	-0,227 [-3,823; 3,370] 0,902
Region	EU	13 / 159 (8,2 %)	5 / 77 (6,5 %)	1,259 [0,466; 3,405] 0,650	0,478	1,282 [0,440; 3,736] 0,649	-1,683 [-8,904; 5,539] 0,648
	USA	17 / 343 (5,0 %)	9 / 170 (5,3 %)	0,936 [0,426; 2,056] 0,870		0,933 [0,407; 2,139] 0,870	0,338 [-3,847; 4,523] 0,874
	ROW	9 / 205 (4,4 %)	8 / 101 (7,9 %)	0,554 [0,220; 1,394] 0,210		0,534 [0,200; 1,428] 0,211	3,531 [-2,662; 9,724] 0,264
Rasse	Weiss	31 / 548 (5,7 %)	15 / 264 (5,7 %)	0,996 [0,547; 1,812]	0,912	0,995 [0,528; 1,878]	0,025 [-3,473; 3,522]

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
				0,989		0,989	0,989
	Schwarz	8 / 130 (6,2 %)	6 / 75 (8,0 %)	0,769 [0,277; 2,132] 0,614		0,754 [0,251; 2,263] 0,615	1,846 [-5,845; 9,538] 0,638
	Andere	0 / 29 (0,0 %)	1 / 9 (11,1 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	4 / 90 (4,4 %)	1 / 38 (2,6 %)	1,689 [0,195; 14,619] 0,634	0,532	1,721 [0,186; 15,923] 0,632	-1,813 [-8,564; 4,938] 0,599
	Nicht-Hispanisch o. Latino	35 / 617 (5,7 %)	21 / 310 (6,8 %)	0,837 [0,496; 1,413] 0,506		0,828 [0,473; 1,448] 0,507	1,102 [-2,352; 4,555] 0,532
Begleit-medikation	Ja	27 / 380 (7,1 %)	14 / 188 (7,4 %)	0,954 [0,513; 1,776] 0,882	0,638	0,951 [0,486; 1,859] 0,882	0,342 [-4,391; 5,074] 0,888
	Nein	12 / 327 (3,7 %)	8 / 160 (5,0 %)	0,734 [0,306; 1,760] 0,488		0,724 [0,290; 1,808] 0,489	1,330 [-2,709; 5,370] 0,519

Hyperparathyreoidismus: Definition auf der Basis der „preferred terms" unter Verwendung von adaptierten SMQ Gruppen.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 1.055 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-217: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hyperparathyreoidismus> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	44 / 510 (8,6 %)	36 / 242 (14,9 %)	0,580 [0,384; 0,877] 0,010	0,625	0,540 [0,338; 0,864] 0,010	6,249 [0,761; 11,736] 0,026
	≥ 65 Jahre	17 / 197 (8,6 %)	13 / 106 (12,3 %)	0,704 [0,356; 1,392] 0,313		0,676 [0,315; 1,451] 0,315	3,635 [-4,193; 11,462] 0,363
Geschlecht	Männlich	32 / 394 (8,1 %)	23 / 219 (10,5 %)	0,773 [0,465; 1,287] 0,323	0,130	0,753 [0,429; 1,323] 0,324	2,380 [-2,752; 7,513] 0,363
	Weiblich	29 / 313 (9,3 %)	26 / 129 (20,2 %)	0,460 [0,282; 0,749] 0,002		0,405 [0,228; 0,719] 0,002	10,890 [2,441; 19,339] 0,012
Dialysetyp	HD	54 / 650 (8,3 %)	47 / 319 (14,7 %)	0,564 [0,391; 0,814] 0,002	0,137	0,524 [0,346; 0,795] 0,002	6,426 [1,666; 11,185] 0,008
	PD	7 / 57 (12,3 %)	2 / 29 (6,9 %)	1,781 [0,395; 8,033] 0,453		1,890 [0,367; 9,740] 0,447	-5,384 [-18,580; 7,811] 0,424
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	25 / 264 (9,5 %)	18 / 137 (13,1 %)	0,721 [0,408; 1,274] 0,260	0,478	0,692 [0,363; 1,317] 0,262	3,669 [-3,446; 10,784] 0,312
	Nein	36 / 443 (8,1 %)	31 / 211 (14,7 %)	0,553 [0,352; 0,869] 0,010		0,514 [0,308; 0,856] 0,011	6,566 [0,752; 12,379] 0,027
Region	EU	19 / 159 (11,9 %)	9 / 77 (11,7 %)	1,022 [0,485; 2,153] 0,954	0,137	1,025 [0,441; 2,386] 0,954	-0,261 [-9,599; 9,076] 0,956
	USA	25 / 343 (7,3 %)	19 / 170 (11,2 %)	0,652 [0,370; 1,150] 0,140		0,625 [0,334; 1,170] 0,142	3,888 [-1,893; 9,669] 0,187
	ROW	17 / 205 (8,3 %)	21 / 101 (20,8 %)	0,399 [0,220; 0,722] 0,002		0,344 [0,173; 0,687] 0,003	12,499 [2,772; 22,227] 0,012
Rasse	Weiss	47 / 548 (8,6 %)	37 / 264 (14,0 %)	0,612 [0,408; 0,917]	0,998	0,576 [0,364; 0,910]	5,439 [0,300; 10,577]

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
				0,017		0,018	0,038
	Schwarz	12 / 130 (9,2 %)	11 / 75 (14,7 %)	0,629 [0,292; 1,355] 0,237		0,592 [0,247; 1,416] 0,239	5,436 [-4,683; 15,555] 0,292
	Andere	2 / 29 (6,9 %)	1 / 9 (11,1 %)	0,621 [0,063; 6,074] 0,682		0,593 [0,047; 7,415] 0,685	4,215 [-19,568; 27,997] 0,728
Begleit-medikation	Ja	53 / 540 (9,8 %)	44 / 277 (15,9 %)	0,618 [0,426; 0,897] 0,011	0,821	0,576 [0,375; 0,885] 0,012	6,070 [0,683; 11,456] 0,027
	Nein	8 / 167 (4,8 %)	5 / 71 (7,0 %)	0,680 [0,230; 2,008] 0,485		0,664 [0,210; 2,105] 0,487	2,252 [-4,757; 9,261] 0,529

Hyperparathyreoidismus: Definition auf der Basis der „preferred terms" unter Verwendung von adaptierten SMQ Gruppen.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 1.055 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-218:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hyperparathyreoidismus**> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	2 / 45 (4,4 %)	1 / 16 (6,3 %)	0,711 [0,069; 7,321] 0,774	0,977	0,698 [0,059; 8,259] 0,775	1,806 [-11,906; 15,517] 0,796
	≥ 65 Jahre	1 / 31 (3,2 %)	0 / 10 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	2 / 46 (4,3 %)	0 / 15 (0,0 %)	n.a.	0,970	n.a.	n.a.
	Weiblich	1 / 30 (3,3 %)	1 / 11 (9,1 %)	0,367 [0,025; 5,371] 0,464		0,345 [0,020; 6,042] 0,466	5,758 [-13,220; 24,735] 0,552
Region	EU	3 / 67 (4,5 %)	1 / 22 (4,5 %)	0,985 [0,108; 8,992] 0,989	n.a.	0,984 [0,097; 9,979] 0,989	0,068 [-10,181; 10,317] 0,990
	USA	0 / 9 (0,0 %)	0 / 4 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	3 / 72 (4,2 %)	1 / 25 (4,0 %)	1,042 [0,113; 9,562] 0,971	n.a.	1,043 [0,104; 10,516] 0,971	-0,167 [-9,315; 8,982] 0,972
	Schwarz	0 / 2 (0,0 %)	0 / 0 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 2 (0,0 %)	0 / 1 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	2 / 36 (5,6 %)	1 / 17 (5,9 %)	0,944 [0,092; 9,708] 0,962	0,980	0,941 [0,079; 11,159] 0,962	0,327 [-13,537; 14,191] 0,963
	Nein	1 / 40 (2,5 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

**Hyperparathyreoidismus basierend auf bestimmten Laborkriterien während der Behandlungszeit.
In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
RR = relatives Risiko OR = Odds Ratio ARR = Absolute Risikoreduktion SAF = Safety Set KI = Konfidenzintervall Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 102 Patienten. Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-219:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hyperparathyreoidismus**> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	195 / 510 (38,2 %)	91 / 242 (37,6 %)	1,017 [0,836; 1,237] 0,868	0,533	1,027 [0,749; 1,408] 0,868	-0,632 [-10,039; 8,775] 0,895
	≥ 65 Jahre	59 / 197 (29,9 %)	27 / 106 (25,5 %)	1,176 [0,797; 1,736] 0,415		1,251 [0,734; 2,131] 0,410	-4,478 [-16,754; 7,799] 0,475
Geschlecht	Männlich	135 / 394 (34,3 %)	68 / 219 (31,1 %)	1,104 [0,868; 1,403] 0,421	0,527	1,157 [0,812; 1,649] 0,418	-3,214 [-12,588; 6,160] 0,502
	Weiblich	119 / 313 (38,0 %)	50 / 129 (38,8 %)	0,981 [0,757; 1,271] 0,884		0,969 [0,636; 1,477] 0,884	0,741 [-11,991; 13,472] 0,909
Dialysetyp	HD	229 / 650 (35,2 %)	108 / 319 (33,9 %)	1,041 [0,864; 1,253] 0,674	0,499	1,063 [0,801; 1,409] 0,673	-1,375 [-9,223; 6,473] 0,731
	PD	25 / 57 (43,9 %)	10 / 29 (34,5 %)	1,272 [0,711; 2,275] 0,417		1,484 [0,587; 3,752] 0,404	-9,377 [-36,806; 18,052] 0,503
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	110 / 264 (41,7 %)	52 / 137 (38,0 %)	1,098 [0,849; 1,420] 0,477	0,726	1,168 [0,765; 1,782] 0,473	-3,710 [-16,636; 9,215] 0,574
	Nein	144 / 443 (32,5 %)	66 / 211 (31,3 %)	1,039 [0,817; 1,322] 0,754		1,058 [0,744; 1,505] 0,754	-1,226 [-10,453; 8,001] 0,795
Region	EU	45 / 159 (28,3 %)	21 / 77 (27,3 %)	1,038 [0,668; 1,612] 0,869	0,783	1,053 [0,573; 1,935] 0,869	-1,029 [-15,327; 13,269] 0,888
	USA	148 / 343 (43,1 %)	66 / 170 (38,8 %)	1,111 [0,888; 1,391] 0,356		1,196 [0,822; 1,741] 0,350	-4,325 [-15,989; 7,339] 0,467
	ROW	61 / 205 (29,8 %)	31 / 101 (30,7 %)	0,969 [0,676; 1,391] 0,866		0,957 [0,570; 1,606] 0,867	0,937 [-12,197; 14,071] 0,889
Rasse	Weiss	175 / 548 (31,9 %)	80 / 264 (30,3 %)	1,054 [0,846; 1,313]	0,860	1,079 [0,785; 1,483]	-1,631 [-9,785; 6,522]

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
				0,640		0,639	0,695
	Schwarz	69 / 130 (53,1 %)	35 / 75 (46,7 %)	1,137 [0,850; 1,521] 0,386		1,293 [0,731; 2,285] 0,377	-6,410 [-26,307; 13,486] 0,528
	Andere	10 / 29 (34,5 %)	3 / 9 (33,3 %)	1,034 [0,362; 2,960] 0,950		1,053 [0,216; 5,128] 0,949	-1,149 [-44,503; 42,204] 0,959
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	29 / 90 (32,2 %)	12 / 38 (31,6 %)	1,020 [0,585; 1,779] 0,943	0,874	1,030 [0,456; 2,326] 0,943	-0,643 [-22,015; 20,729] 0,953
	Nicht-Hispanisch o. Latino	225 / 617 (36,5 %)	106 / 310 (34,2 %)	1,066 [0,885; 1,285] 0,498		1,105 [0,830; 1,471] 0,496	-2,273 [-10,340; 5,794] 0,581
Begleit-medikation	Ja	165 / 380 (43,4 %)	73 / 188 (38,8 %)	1,118 [0,904; 1,384] 0,304	0,404	1,209 [0,846; 1,727] 0,297	-4,591 [-15,692; 6,510] 0,418
	Nein	89 / 327 (27,2 %)	45 / 160 (28,1 %)	0,968 [0,714; 1,312] 0,833		0,956 [0,627; 1,457] 0,833	0,908 [-9,067; 10,883] 0,858

**Hyperparathyreoidismus basierend auf bestimmten Laborkriterien zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen Studienbeginn und Studienende.

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar

vs. = versus

RR = relatives Risiko

OR = Odds Ratio

ARR = Absolute Risikoreduktion

SAF = Safety Set

KI = Konfidenzintervall

Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 1.055 Patienten.

Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-220:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hyperparathyreoidismus**> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	216 / 510 (42,4 %)	125 / 242 (51,7 %)	0,820 [0,700; 0,961] 0,014	0,295	0,688 [0,506; 0,935] 0,017	9,300 [-1,372; 19,972] 0,088
	≥ 65 Jahre	66 / 197 (33,5 %)	37 / 106 (34,9 %)	0,960 [0,693; 1,330] 0,805		0,940 [0,572; 1,544] 0,806	1,403 [-12,447; 15,253] 0,843
Geschlecht	Männlich	148 / 394 (37,6 %)	89 / 219 (40,6 %)	0,924 [0,753; 1,134] 0,451	0,119	0,879 [0,627; 1,232] 0,454	3,076 [-7,312; 13,464] 0,562
	Weiblich	134 / 313 (42,8 %)	73 / 129 (56,6 %)	0,757 [0,621; 0,922] 0,006		0,574 [0,380; 0,869] 0,009	13,778 [-1,090; 28,646] 0,069
Dialysetyp	HD	251 / 650 (38,6 %)	149 / 319 (46,7 %)	0,827 [0,710; 0,963] 0,014	0,135	0,718 [0,547; 0,941] 0,016	8,093 [-0,799; 16,985] 0,074
	PD	31 / 57 (54,4 %)	13 / 29 (44,8 %)	1,213 [0,759; 1,938] 0,419		1,467 [0,598; 3,604] 0,403	-9,558 [-40,548; 21,431] 0,545
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	118 / 264 (44,7 %)	71 / 137 (51,8 %)	0,862 [0,699; 1,064] 0,167	0,908	0,751 [0,497; 1,136] 0,176	7,128 [-7,376; 21,631] 0,335
	Nein	164 / 443 (37,0 %)	91 / 211 (43,1 %)	0,858 [0,705; 1,045] 0,128		0,775 [0,555; 1,082] 0,135	6,108 [-4,410; 16,625] 0,255
Region	EU	55 / 159 (34,6 %)	30 / 77 (39,0 %)	0,888 [0,624; 1,262] 0,508	0,927	0,829 [0,472; 1,454] 0,512	4,370 [-12,302; 21,042] 0,607
	USA	156 / 343 (45,5 %)	89 / 170 (52,4 %)	0,869 [0,722; 1,045] 0,135		0,759 [0,525; 1,097] 0,143	6,872 [-6,137; 19,881] 0,301
	ROW	71 / 205 (34,6 %)	43 / 101 (42,6 %)	0,813 [0,606; 1,092] 0,169		0,715 [0,439; 1,164] 0,177	7,940 [-7,121; 23,001] 0,301
Rasse	Weiss	199 / 548 (36,3 %)	115 / 264 (43,6 %)	0,834 [0,699; 0,995]	0,831	0,739 [0,548; 0,996]	7,247 [-2,179; 16,672]

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
				0,043		0,047	0,132
	Schwarz	71 / 130 (54,6 %)	43 / 75 (57,3 %)	0,953 [0,742; 1,224] 0,704		0,896 [0,505; 1,589] 0,706	2,718 [-18,614; 24,050] 0,803
	Andere	12 / 29 (41,4 %)	4 / 9 (44,4 %)	0,931 [0,398; 2,177] 0,869		0,882 [0,195; 3,987] 0,871	3,065 [-46,383; 52,514] 0,903
Begleit-medikation	Ja	242 / 540 (44,8 %)	143 / 277 (51,6 %)	0,868 [0,749; 1,006] 0,060	0,726	0,761 [0,569; 1,017] 0,065	6,810 [-3,362; 16,982] 0,189
	Nein	40 / 167 (24,0 %)	19 / 71 (26,8 %)	0,895 [0,559; 1,432] 0,644		0,862 [0,457; 1,625] 0,646	2,808 [-11,330; 16,947] 0,697

**Hyperparathyreoidismus basierend auf bestimmten Laborkriterien zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen Studienbeginn und Studienende.

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar

vs. = versus

RR = relatives Risiko

OR = Odds Ratio

ARR = Absolute Risikoreduktion

SAF = Safety Set

KI = Konfidenzintervall

Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 1.055 Patienten.

Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

4.3.1.3.2.4.10 <Endpunkt Patienten mit Diarrhö> – RCT

Tabelle 4-221: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Diarrhö: **milde Diarrhö**> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	1 / 45 (2,2 %)	0 / 16 (0,0 %)	n.a.	0,972	n.a.	n.a.
	≥ 65 Jahre	2 / 31 (6,5 %)	1 / 10 (10,0 %)	0,645 [0,065; 6,385] 0,708		0,621 [0,050; 7,670] 0,710	3,548 [-17,994; 25,091] 0,747
Geschlecht	Männlich	2 / 46 (4,3 %)	1 / 15 (6,7 %)	0,652 [0,064; 6,694] 0,719	0,976	0,636 [0,054; 7,558] 0,720	2,319 [-12,070; 16,708] 0,752
	Weiblich	1 / 30 (3,3 %)	0 / 11 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Region	EU	2 / 67 (3,0 %)	1 / 22 (4,5 %)	0,657 [0,063; 6,897] 0,726	0,976	0,646 [0,056; 7,490] 0,727	1,560 [-8,262; 11,383] 0,756
	USA	1 / 9 (11,1 %)	0 / 4 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	3 / 72 (4,2 %)	1 / 25 (4,0 %)	1,042 [0,113; 9,562] 0,971	n.a.	1,043 [0,104; 10,516] 0,971	-0,167 [-9,315; 8,982] 0,972
	Schwarz	0 / 2 (0,0 %)	0 / 0 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 2 (0,0 %)	0 / 1 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	0 / 36 (0,0 %)	1 / 17 (5,9 %)	n.a.	0,940	n.a.	n.a.
	Nein	3 / 40 (7,5 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt. n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar vs. = versus RR = relatives Risiko OR = Odds Ratio ARR = Absolute Risikoreduktion SAF = Safety Set KI = Konfidenzintervall Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 102 Patienten. Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-222: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Diarrhö: **milde Diarrhö**> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	72 / 510 (14,1 %)	10 / 242 (4,1 %)	3,416 [1,795; 6,502] <0,001	0,935	3,814 [1,931; 7,530] <0,001	-9,985 [-14,132; -5,839] <0,001
	≥ 65 Jahre	30 / 197 (15,2 %)	5 / 106 (4,7 %)	3,228 [1,291; 8,076] 0,012		3,629 [1,364; 9,654] 0,010	-10,511 [-17,352; -3,671] 0,003
Geschlecht	Männlich	52 / 394 (13,2 %)	11 / 219 (5,0 %)	2,628 [1,401; 4,929] 0,003	0,251	2,875 [1,467; 5,635] 0,002	-8,175 [-12,831; -3,519] <0,001
	Weiblich	50 / 313 (16,0 %)	4 / 129 (3,1 %)	5,152 [1,900; 13,970] 0,001		5,941 [2,099; 16,816] <0,001	-12,874 [-18,244; -7,503] <0,001
Dialysetyp	HD	99 / 650 (15,2 %)	14 / 319 (4,4 %)	3,470 [2,016; 5,975] <0,001	0,447	3,914 [2,199; 6,969] <0,001	-10,842 [-14,622; -7,062] <0,001
	PD	3 / 57 (5,3 %)	1 / 29 (3,4 %)	1,526 [0,166; 14,033] 0,709		1,556 [0,155; 15,652] 0,708	-1,815 [-10,823; 7,193] 0,693
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	44 / 264 (16,7 %)	8 / 137 (5,8 %)	2,854 [1,383; 5,890] 0,005	0,590	3,225 [1,472; 7,064] 0,003	-10,827 [-17,201; -4,453] <0,001
	Nein	58 / 443 (13,1 %)	7 / 211 (3,3 %)	3,946 [1,833; 8,497] <0,001		4,390 [1,968; 9,794] <0,001	-9,775 [-13,946; -5,605] <0,001
Region	EU	22 / 159 (13,8 %)	3 / 77 (3,9 %)	3,551 [1,097; 11,502] 0,035	0,975	3,961 [1,147; 13,674] 0,029	-9,940 [-17,211; -2,669] 0,007
	USA	55 / 343 (16,0 %)	8 / 170 (4,7 %)	3,407 [1,661; 6,990] <0,001		3,867 [1,797; 8,321] <0,001	-11,329 [-16,676; -5,982] <0,001
	ROW	25 / 205 (12,2 %)	4 / 101 (4,0 %)	3,079 [1,101; 8,610] 0,032		3,368 [1,139; 9,957] 0,028	-8,235 [-14,392; -2,077] 0,009
Rasse	Weiss	84 / 548 (15,3 %)	12 / 264 (4,5 %)	3,372 [1,875; 6,064] <0,001	0,497	3,802 [2,037; 7,095] <0,001	-10,783 [-14,949; -6,617] <0,001

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
	Schwarz	15 / 130 (11,5 %)	2 / 75 (2,7 %)	4,327 [1,017; 18,405] 0,047		4,761 [1,058; 21,428] 0,042	-8,872 [-15,782; -1,961] 0,012
	Andere	3 / 29 (10,3 %)	1 / 9 (11,1 %)	0,931 [0,110; 7,882] 0,948		0,923 [0,084; 10,154] 0,948	0,766 [-23,958; 25,490] 0,952
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	18 / 90 (20,0 %)	2 / 38 (5,3 %)	3,800 [0,927; 15,577] 0,064	0,789	4,500 [0,989; 20,465] 0,052	-14,737 [-26,508; -2,965] 0,014
	Nicht-Hispanisch o. Latino	84 / 617 (13,6 %)	13 / 310 (4,2 %)	3,246 [1,840; 5,729] <0,001		3,601 [1,974; 6,568] <0,001	-9,421 [-13,118; -5,723] <0,001
Begleit-medikation	Ja	62 / 380 (16,3 %)	7 / 188 (3,7 %)	4,382 [2,046; 9,386] <0,001	0,261	5,041 [2,260; 11,248] <0,001	-12,592 [-17,502; -7,683] <0,001
	Nein	40 / 327 (12,2 %)	8 / 160 (5,0 %)	2,446 [1,173; 5,103] 0,017		2,648 [1,209; 5,801] 0,015	-7,232 [-12,368; -2,097] 0,006

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 1.055 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-223: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Diarrhö: **milde Diarrhö**> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	83 / 510 (16,3 %)	14 / 242 (5,8 %)	2,813 [1,631; 4,853] < 0,001	0,298	3,166 [1,757; 5,703] < 0,001	-10,489 [-15,120; -5,859] < 0,001
	≥ 65 Jahre	36 / 197 (18,3 %)	11 / 106 (10,4 %)	1,761 [0,935; 3,315] 0,080		1,931 [0,939; 3,972] 0,074	-7,897 [-16,455; 0,661] 0,071
Geschlecht	Männlich	61 / 394 (15,5 %)	18 / 219 (8,2 %)	1,884 [1,144; 3,103] 0,013	0,188	2,046 [1,175; 3,560] 0,011	-7,263 [-12,696; -1,831] 0,009
	Weiblich	58 / 313 (18,5 %)	7 / 129 (5,4 %)	3,415 [1,602; 7,280] 0,001		3,964 [1,758; 8,941] < 0,001	-13,104 [-19,341; -6,867] < 0,001
Dialysetyp	HD	114 / 650 (17,5 %)	24 / 319 (7,5 %)	2,331 [1,533; 3,545] < 0,001	0,980	2,614 [1,646; 4,152] < 0,001	-10,015 [-14,422; -5,608] < 0,001
	PD	5 / 57 (8,8 %)	1 / 29 (3,4 %)	2,544 [0,312; 20,773] 0,384		2,692 [0,300; 24,192] 0,377	-5,324 [-15,561; 4,913] 0,308
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	54 / 264 (20,5 %)	14 / 137 (10,2 %)	2,002 [1,154; 3,471] 0,013	0,485	2,259 [1,205; 4,236] 0,011	-10,236 [-17,879; -2,592] 0,009
	Nein	65 / 443 (14,7 %)	11 / 211 (5,2 %)	2,814 [1,518; 5,219] 0,001		3,127 [1,613; 6,059] < 0,001	-9,459 [-14,173; -4,746] < 0,001
Region	EU	28 / 159 (17,6 %)	7 / 77 (9,1 %)	1,937 [0,886; 4,235] 0,098	0,658	2,137 [0,889; 5,141] 0,090	-8,519 [-17,895; 0,856] 0,075
	USA	62 / 343 (18,1 %)	14 / 170 (8,2 %)	2,195 [1,266; 3,805] 0,005		2,459 [1,333; 4,534] 0,004	-9,841 [-16,074; -3,607] 0,002
	ROW	29 / 205 (14,1 %)	4 / 101 (4,0 %)	3,572 [1,291; 9,885] 0,014		3,996 [1,365; 11,700] 0,012	-10,186 [-16,634; -3,738] 0,002
Rasse	Weiss	99 / 548 (18,1 %)	19 / 264 (7,2 %)	2,510 [1,571; 4,010] <0,001	0,689	2,843 [1,699; 4,758] <0,001	-10,869 [-15,679; -6,059] <0,001

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
	Schwarz	16 / 130 (12,3 %)	5 / 75 (6,7 %)	1,846 [0,705; 4,837] 0,212		1,965 [0,689; 5,600] 0,206	-5,641 [-14,038; 2,756] 0,188
	Andere	4 / 29 (13,8 %)	1 / 9 (11,1 %)	1,241 [0,158; 9,737] 0,837		1,280 [0,124; 13,175] 0,836	-2,682 [-28,313; 22,949] 0,838
Begleit-medikation	Ja	99 / 540 (18,3 %)	22 / 277 (7,9 %)	2,308 [1,489; 3,579] <0,001	0,804	2,602 [1,599; 4,235] <0,001	-10,391 [-15,296; -5,486] <0,001
	Nein	20 / 167 (12,0 %)	3 / 71 (4,2 %)	2,834 [0,870; 9,236] 0,084		3,084 [0,886; 10,732] 0,077	-7,751 [-14,851; -0,651] 0,032

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar

vs. = versus

RR = relatives Risiko

OR = Odds Ratio

ARR = Absolute Risikoreduktion

SAF = Safety Set

KI = Konfidenzintervall

Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 1.055 Patienten.

Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-224: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Diarrhö: **moderate Diarrhö**> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	0 / 45 (0,0 %)	1 / 16 (6,3 %)	n.a.	0,974	n.a.	n.a.
	≥ 65 Jahre	1 / 31 (3,2 %)	1 / 10 (10,0 %)	0,323 [0,022; 4,698] 0,408		0,300 [0,017; 5,292] 0,411	6,774 [-13,820; 27,368] 0,519
Geschlecht	Männlich	0 / 46 (0,0 %)	2 / 15 (13,3 %)	n.a.	0,953	n.a.	n.a.
	Weiblich	1 / 30 (3,3 %)	0 / 11 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Region	EU	1 / 67 (1,5 %)	2 / 22 (9,1 %)	0,164 [0,016; 1,724] 0,132	n.a.	0,152 [0,013; 1,759] 0,131	7,598 [-5,336; 20,533] 0,250
	USA	0 / 9 (0,0 %)	0 / 4 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	1 / 72 (1,4 %)	2 / 25 (8,0 %)	0,174 [0,016; 1,833] 0,145	n.a.	0,162 [0,014; 1,870] 0,145	6,611 [-4,805; 18,028] 0,256
	Schwarz	0 / 2 (0,0 %)	0 / 0 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 2 (0,0 %)	0 / 1 (0,0 %)	n.a.			
Begleit-medikation	Ja	0 / 36 (0,0 %)	2 / 17 (11,8 %)	n.a.	0,943	n.a.	n.a.
	Nein	1 / 40 (2,5 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt. n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar vs. = versus RR = relatives Risiko OR = Odds Ratio ARR = Absolute Risikoreduktion SAF = Safety Set KI = Konfidenzintervall Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 102 Patienten. Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-225: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Diarrhö: **moderate Diarrhö**> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	23 / 510 (4,5 %)	2 / 242 (0,8 %)	5,457 [1,297; 22,958] 0,021	0,129	5,667 [1,325; 24,237] 0,019	-3,683 [-5,853; -1,513] <0,001
	≥ 65 Jahre	19 / 197 (9,6 %)	7 / 106 (6,6 %)	1,460 [0,634; 3,362] 0,373		1,510 [0,613; 3,716] 0,370	-3,041 [-9,578; 3,497] 0,362
Geschlecht	Männlich	23 / 394 (5,8 %)	6 / 219 (2,7 %)	2,131 [0,881; 5,153] 0,093	0,789	2,201 [0,882; 5,490] 0,091	-3,098 [-6,338; 0,142] 0,061
	Weiblich	19 / 313 (6,1 %)	3 / 129 (2,3 %)	2,610 [0,786; 8,668] 0,117		2,714 [0,789; 9,337] 0,113	-3,745 [-7,536; 0,047] 0,053
Dialysetyp	HD	39 / 650 (6,0 %)	8 / 319 (2,5 %)	2,392 [1,131; 5,059] 0,022	0,707	2,481 [1,146; 5,375] 0,021	-3,492 [-6,055; -0,930] 0,008
	PD	3 / 57 (5,3 %)	1 / 29 (3,4 %)	1,526 [0,166; 14,033] 0,709		1,556 [0,155; 15,652] 0,708	-1,815 [-10,823; 7,193] 0,693
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	17 / 264 (6,4 %)	6 / 137 (4,4 %)	1,470 [0,593; 3,644] 0,405	*0,197*	1,503 [0,579; 3,903] 0,403	-2,060 [-6,713; 2,593] 0,386
	Nein	25 / 443 (5,6 %)	3 / 211 (1,4 %)	3,969 [1,212; 12,999] 0,023		4,147 [1,238; 13,893] 0,021	-4,222 [-6,957; -1,486] 0,002
Region	EU	16 / 159 (10,1 %)	1 / 77 (1,3 %)	7,748 [1,047; 57,361] 0,045	0,258	8,503 [1,106; 65,353] 0,040	-8,764 [-14,313; -3,215] 0,002
	USA	16 / 343 (4,7 %)	6 / 170 (3,5 %)	1,322 [0,527; 3,317] 0,552		1,337 [0,514; 3,482] 0,551	-1,135 [-4,768; 2,498] 0,540
	ROW	10 / 205 (4,9 %)	2 / 101 (2,0 %)	2,463 [0,550; 11,033] 0,239		2,538 [0,546; 11,809] 0,235	-2,898 [-6,981; 1,185] 0,164
Rasse	Weiss	37 / 548 (6,8 %)	7 / 264 (2,7 %)	2,546 [1,151; 5,635]	0,541	2,658 [1,169; 6,046]	-4,100 [-7,031; -1,169]

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
				0,021		0,020	0,006
	Schwarz	3 / 130 (2,3 %)	2 / 75 (2,7 %)	0,865 [0,148; 5,063] 0,873		0,862 [0,141; 5,280] 0,873	0,359 [-4,166; 4,884] 0,876
	Andere	2 / 29 (6,9 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	3 / 90 (3,3 %)	0 / 38 (0,0 %)	n.a.	0,971	n.a.	n.a.
	Nicht-Hispanisch o. Latino	39 / 617 (6,3 %)	9 / 310 (2,9 %)	2,177 [1,068; 4,437] 0,032		2,257 [1,079; 4,721] 0,031	-3,418 [-6,162; -0,673] 0,015
Begleit-medikation	Ja	22 / 380 (5,8 %)	7 / 188 (3,7 %)	1,555 [0,676; 3,574] 0,299	0,177	1,589 [0,666; 3,789] 0,296	-2,066 [-5,735; 1,603] 0,270
	Nein	20 / 327 (6,1 %)	2 / 160 (1,3 %)	4,893 [1,158; 20,676] 0,031		5,147 [1,188; 22,298] 0,029	-4,866 [-8,058; -1,675] 0,003

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 1.055 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-226: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Diarrhö: **moderate Diarrhö**> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	24 / 510 (4,7 %)	2 / 242 (0,8 %)	5,694 [1,357; 23,898] 0,017	0,059	5,926 [1,389; 25,282] 0,016	-3,879 [-6,083; -1,676] < 0,001
	≥ 65 Jahre	22 / 197 (11,2 %)	10 / 106 (9,4 %)	1,184 [0,582; 2,406] 0,641		1,207 [0,549; 2,653] 0,640	-1,734 [-9,215; 5,747] 0,650
Geschlecht	Männlich	25 / 394 (6,3 %)	9 / 219 (4,1 %)	1,544 [0,734; 3,248] 0,252	0,383	1,581 [0,724; 3,450] 0,250	-2,236 [-5,896; 1,424] 0,231
	Weiblich	21 / 313 (6,7 %)	3 / 129 (2,3 %)	2,885 [0,876; 9,504] 0,082		3,021 [0,885; 10,309] 0,078	-4,384 [-8,277; -0,490] 0,027
Dialysetyp	HD	43 / 650 (6,6 %)	11 / 319 (3,4 %)	1,918 [1,003; 3,670] 0,049	0,843	1,984 [1,009; 3,901] 0,047	-3,167 [-6,006; -0,328] 0,029
	PD	3 / 57 (5,3 %)	1 / 29 (3,4 %)	1,526 [0,166; 14,033] 0,709		1,556 [0,155; 15,652] 0,708	-1,815 [-10,823; 7,193] 0,693
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	17 / 264 (6,4 %)	9 / 137 (6,6 %)	0,980 [0,449; 2,141] 0,960	0,032	0,979 [0,424; 2,258] 0,960	0,130 [-5,142; 5,402] 0,961
	Nein	29 / 443 (6,5 %)	3 / 211 (1,4 %)	4,604 [1,419; 14,944] 0,011		4,857 [1,462; 16,129] 0,010	-5,124 [-7,999; -2,250] < 0,001
Region	EU	17 / 159 (10,7 %)	2 / 77 (2,6 %)	4,116 [0,976; 17,368] 0,054	0,230	4,489 [1,010; 19,953] 0,048	-8,094 [-14,323; -1,866] 0,011
	USA	18 / 343 (5,2 %)	8 / 170 (4,7 %)	1,115 [0,495; 2,513] 0,793		1,122 [0,478; 2,634] 0,792	-0,542 [-4,605; 3,521] 0,794
	ROW	11 / 205 (5,4 %)	2 / 101 (2,0 %)	2,710 [0,612; 11,996] 0,189		2,807 [0,610; 12,910] 0,185	-3,386 [-7,579; 0,808] 0,114
Rasse	Weiss	40 / 548 (7,3 %)	9 / 264 (3,4 %)	2,141 [1,055; 4,346]	0,323	2,231 [1,066; 4,669]	-3,890 [-7,065; -0,716]

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
				0,035		0,033	0,016
	Schwarz	3 / 130 (2,3 %)	3 / 75 (4,0 %)	0,577 [0,119; 2,787] 0,494		0,567 [0,111; 2,883] 0,494	1,692 [-3,533; 6,918] 0,526
	Andere	3 / 29 (10,3 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	33 / 540 (6,1 %)	11 / 277 (4,0 %)	1,539 [0,790; 2,998] 0,205	0,232	1,574 [0,783; 3,164] 0,203	-2,140 [-5,279; 0,999] 0,182
	Nein	13 / 167 (7,8 %)	1 / 71 (1,4 %)	5,527 [0,737; 41,452] 0,096		5,909 [0,758; 46,061] 0,090	-6,376 [-11,428; -1,324] 0,013

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 1.055 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-227: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Diarrhö: **schwere Diarrhö**> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	0 / 45 (0,0 %)	0 / 16 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	≥ 65 Jahre	0 / 31 (0,0 %)	0 / 10 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	0 / 46 (0,0 %)	0 / 15 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Weiblich	0 / 30 (0,0 %)	0 / 11 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Region	EU	0 / 67 (0,0 %)	0 / 22 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	USA	0 / 9 (0,0 %)	0 / 4 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	0 / 72 (0,0 %)	0 / 25 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Schwarz	0 / 2 (0,0 %)	0 / 0 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 2 (0,0 %)	0 / 1 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	0 / 36 (0,0 %)	0 / 17 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Nein	0 / 40 (0,0 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt. n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar vs. = versus RR = relatives Risiko OR = Odds Ratio ARR = Absolute Risikoreduktion SAF = Safety Set KI = Konfidenzintervall Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 102 Patienten. Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-228: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Diarrhö: **schwere Diarrhö**> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	0 / 510 (0,0 %)	2 / 242 (0,8 %)	n.a.	0,955	n.a.	n.a.
	≥ 65 Jahre	2 / 197 (1,0 %)	0 / 106 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	1 / 394 (0,3 %)	2 / 219 (0,9 %)	0,278 [0,025; 3,048] 0,295	0,972	0,276 [0,025; 3,062] 0,294	0,659 [-0,700; 2,019] 0,342
	Weiblich	1 / 313 (0,3 %)	0 / 129 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Dialysetyp	HD	2 / 650 (0,3 %)	2 / 319 (0,6 %)	0,491 [0,069; 3,468] 0,476		0,489 [0,069; 3,489] 0,476	0,319 [-0,649; 1,287] 0,518
	PD	0 / 57 (0,0 %)	0 / 29 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	1 / 264 (0,4 %)	1 / 137 (0,7 %)	0,519 [0,033; 8,233] 0,642	0,966	0,517 [0,032; 8,331] 0,642	0,351 [-1,261; 1,963] 0,669
	Nein	1 / 443 (0,2 %)	1 / 211 (0,5 %)	0,476 [0,030; 7,578] 0,599		0,475 [0,030; 7,633] 0,599	0,248 [-0,781; 1,277] 0,636
Region	EU	0 / 159 (0,0 %)	0 / 77 (0,0 %)	n.a.	0,998	n.a.	n.a.
	USA	2 / 343 (0,6 %)	1 / 170 (0,6 %)	0,991 [0,091; 10,855] 0,994		0,991 [0,089; 11,009] 0,994	0,005 [-1,403; 1,413] 0,994
	ROW	0 / 205 (0,0 %)	1 / 101 (1,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	1 / 548 (0,2 %)	2 / 264 (0,8 %)	0,241 [0,022; 2,645] 0,244	n.a.	0,239 [0,022; 2,653] 0,244	0,575 [-0,534; 1,684] 0,310
	Schwarz	1 / 130 (0,8 %)	0 / 75 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 29 (0,0 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Ethnizität	Hispanisch	0 / 90 (0,0 %)	0 / 38 (0,0 %)	n.a.	0,999	n.a.	n.a.

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
	o. Latino						
	Nicht-Hispanisch o. Latino	2 / 617 (0,3 %)	2 / 310 (0,6 %)	0,502 [0,071; 3,550] 0,490		0,501 [0,070; 3,572] 0,490	0,321 [-0,680; 1,322] 0,530
Begleit-medikation	Ja	1 / 380 (0,3 %)	1 / 188 (0,5 %)	0,495 [0,031; 7,866] 0,618	0,995	0,493 [0,031; 7,932] 0,618	0,269 [-0,894; 1,432] 0,651
	Nein	1 / 327 (0,3 %)	1 / 160 (0,6 %)	0,489 [0,031; 7,772] 0,612		0,488 [0,030; 7,848] 0,612	0,319 [-1,045; 1,683] 0,646

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 1.055 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-229: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Diarrhö: **schwere Diarrhö**> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	0 / 510 (0,0 %)	2 / 242 (0,8 %)	0,000 1,000	0,975	0,000 1,000	n.a.
	≥ 65 Jahre	2 / 197 (1,0 %)	1 / 106 (0,9 %)	1,076 [0,099; 11,731] 0,952		1,077 [0,097; 12,016] 0,952	-0,072 [-2,395; 2,252] 0,952
Geschlecht	Männlich	1 / 394 (0,3 %)	2 / 219 (0,9 %)	0,278 [0,025; 3,048] 0,295	0,833	0,276 [0,025; 3,062] 0,294	0,659 [-0,700; 2,019] 0,342
	Weiblich	1 / 313 (0,3 %)	1 / 129 (0,8 %)	0,412 [0,026; 6,539] 0,530		0,410 [0,025; 6,609] 0,530	0,456 [-1,188; 2,099] 0,587
Dialysetyp	HD	2 / 650 (0,3 %)	3 / 319 (0,9 %)	0,327 [0,055; 1,948] 0,220	n.a.	0,325 [0,054; 1,955] 0,220	0,633 [-0,514; 1,779] 0,279
	PD	0 / 57 (0,0 %)	0 / 29 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	1 / 264 (0,4 %)	1 / 137 (0,7 %)	0,519 [0,033; 8,233] 0,642	0,676	0,517 [0,032; 8,331] 0,642	0,351 [-1,261; 1,963] 0,669
	Nein	1 / 443 (0,2 %)	2 / 211 (0,9 %)	0,238 [0,022; 2,612] 0,240		0,236 [0,021; 2,622] 0,240	0,722 [-0,664; 2,108] 0,307
Region	EU	0 / 159 (0,0 %)	0 / 77 (0,0 %)	n.a.	0,998	n.a	n.a
	USA	2 / 343 (0,6 %)	2 / 170 (1,2 %)	0,496 [0,070; 3,488] 0,481		0,493 [0,069; 3,528] 0,481	0,593 [-1,226; 2,413] 0,523
	ROW	0 / 205 (0,0 %)	1 / 101 (1,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	1 / 548 (0,2 %)	3 / 264 (1,1 %)	0,161 [0,017; 1,536] 0,112	n.a.	0,159 [0,016; 1,536] 0,112	0,954 [-0,381; 2,289] 0,161
	Schwarz	1 / 130 (0,8 %)	0 / 75 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
	Andere	0 / 29 (0,0 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	1 / 540 (0,2 %)	2 / 277 (0,7 %)	0,256 [0,023; 2,816] 0,266	0,789	0,255 [0,023; 2,826] 0,266	0,537 [-0,528; 1,601] 0,323
	Nein	1 / 167 (0,6 %)	1 / 71 (1,4 %)	0,425 [0,027; 6,703] 0,543		0,422 [0,026; 6,837] 0,544	0,810 [-2,190; 3,809] 0,597

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 1.055 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

4.3.1.3.2.4.11 <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen> – RCT

Tabelle 4-230: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **Übelkeit**> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	0 / 45 (0,0 %)	0 / 16 (0,0 %)	n.a.	0,998	n.a.	n.a.
	≥ 65 Jahre	1 / 31 (3,2 %)	1 / 10 (10,0 %)	0,323 [0,022; 4,698] 0,408		0,300 [0,017; 5,292] 0,411	6,774 [-13,820; 27,368] 0,519
Geschlecht	Männlich	0 / 46 (0,0 %)	0 / 15 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Weiblich	1 / 30 (3,3 %)	1 / 11 (9,1 %)	0,367 [0,025; 5,371] 0,464		0,345 [0,020; 6,042] 0,466	5,758 [-13,220; 24,735] 0,552
Region	EU	1 / 67 (1,5 %)	1 / 22 (4,5 %)	0,328 [0,021; 5,033] 0,424	n.a.	0,318 [0,019; 5,311] 0,425	3,053 [-6,324; 12,430] 0,523
	USA	0 / 9 (0,0 %)	0 / 4 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	1 / 72 (1,4 %)	1 / 25 (4,0 %)	0,347 [0,023; 5,346] 0,448	n.a.	0,338 [0,020; 5,616] 0,449	2,611 [-5,688; 10,910] 0,537
	Schwarz	0 / 2 (0,0 %)	0 / 0 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 2 (0,0 %)	0 / 1 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	0 / 36 (0,0 %)	1 / 17 (5,9 %)	n.a.	0,957	n.a.	n.a.
	Nein	1 / 40 (2,5 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt. n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar vs. = versus RR = relatives Risiko OR = Odds Ratio ARR = Absolute Risikoreduktion SAF = Safety Set KI = Konfidenzintervall Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 102 Patienten. Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-231: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **Übelkeit (SUE)**> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	0 / 45 (0,0 %)	0 / 16 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	≥ 65 Jahre	0 / 197 (0,0 %)	0 / 106 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	0 / 394 (0,0 %)	0 / 219 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Weiblich	0 / 131 (0,0 %)	0 / 129 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Region	EU	0 / 67 (0,0 %)	0 / 22 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	USA	0 / 9 (0,0 %)	0 / 4 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	1 / 72 (1,4 %)	1 / 25 (0,0 %)	0,347 [0,023; 5,346] 0,448	n.a.	0,338 [0,020; 5,616] 0,449	2,611 [-5,688; 10,910 0,537
	Schwarz	0 / 2 (0,0 %)	0 / 0 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 2 (0,0 %)	0 / 1 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	0 / 36 (0,0 %)	0 / 17 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Nein	0 / 40 (0,0 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt. n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar vs. = versus RR = relatives Risiko OR = Odds Ratio ARR = Absolute Risikoreduktion SAF = Safety Set KI = Konfidenzintervall Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 102 Patienten. Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-232:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **Übelkeit**> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	37 / 510 (7,3 %)	28 / 242 (11,6 %)	0,627 [0,393; 1,000] 0,050	0,724	0,598 [0,357; 1,002] 0,051	4,315 [-0,566; 9,197] 0,083
	≥ 65 Jahre	15 / 197 (7,6 %)	11 / 106 (10,4 %)	0,734 [0,350; 1,540] 0,413		0,712 [0,315; 1,611] 0,415	2,763 [-4,479; 10,006] 0,455
Geschlecht	Männlich	24 / 394 (6,1 %)	24 / 219 (11,0 %)	0,556 [0,324; 0,955] 0,033	0,443	0,527 [0,292; 0,952] 0,034	4,868 [-0,149; 9,884] 0,057
	Weiblich	28 / 313 (8,9 %)	15 / 129 (11,6 %)	0,769 [0,425; 1,392] 0,386		0,747 [0,384; 1,450] 0,388	2,682 [-4,071; 9,435] 0,436
Dialysetyp	HD	50 / 650 (7,7 %)	34 / 319 (10,7 %)	0,722 [0,477; 1,092] 0,123	0,124	0,699 [0,442; 1,104] 0,125	2,966 [-1,203; 7,135] 0,163
	PD	2 / 57 (3,5 %)	5 / 29 (17,2 %)	0,204 [0,042; 0,986] 0,048		0,175 [0,032; 0,964] 0,045	13,733 [-2,143; 29,608] 0,090
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	23 / 264 (8,7 %)	17 / 137 (12,4 %)	0,702 [0,388; 1,269] 0,242	0,802	0,674 [0,347; 1,309] 0,244	3,697 [-3,193; 10,587] 0,293
	Nein	29 / 443 (6,5 %)	22 / 211 (10,4 %)	0,628 [0,370; 1,066] 0,085		0,602 [0,337; 1,075] 0,086	3,880 [-1,086; 8,846] 0,126
Region	EU	15 / 159 (9,4 %)	7 / 77 (9,1 %)	1,038 [0,441; 2,440] 0,932	0,167	1,042 [0,406; 2,671] 0,932	-0,343 [-8,598; 7,912] 0,935
	USA	30 / 343 (8,7 %)	21 / 170 (12,4 %)	0,708 [0,418; 1,199] 0,199		0,680 [0,377; 1,228] 0,201	3,607 [-2,534; 9,747] 0,250
	ROW	7 / 205 (3,4 %)	11 / 101 (10,9 %)	0,314 [0,125; 0,785] 0,013		0,289 [0,109; 0,771] 0,013	7,476 [0,561; 14,392] 0,034
Rasse	Weiss	39 / 548 (7,1 %)	29 / 264 (11,0 %)	0,648 [0,410; 1,024]	0,888	0,621 [0,375; 1,029]	3,868 [-0,712; 8,448]

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
				0,063		0,064	0,098
	Schwarz	10 / 130 (7,7 %)	8 / 75 (10,7 %)	0,721 [0,298; 1,748] 0,469		0,698 [0,263; 1,853] 0,470	2,974 [-5,821; 11,770] 0,507
	Andere	3 / 29 (10,3 %)	2 / 9 (22,2 %)	0,466 [0,092; 2,365] 0,357		0,404 [0,056; 2,908] 0,368	11,877 [-21,070; 44,825] 0,480
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	9 / 90 (10,0 %)	3 / 38 (7,9 %)	1,267 [0,363; 4,423] 0,711	0,264	1,296 [0,331; 5,078] 0,710	-2,105 [-13,173; 8,962] 0,709
	Nicht-Hispanisch o. Latino	43 / 617 (7,0 %)	36 / 310 (11,6 %)	0,600 [0,394; 0,914] 0,018		0,570 [0,358; 0,908] 0,018	4,644 [0,316; 8,971] 0,035
Begleit-medikation	Ja	34 / 380 (8,9 %)	20 / 188 (10,6 %)	0,841 [0,498; 1,420] 0,517	0,155	0,825 [0,461; 1,478] 0,518	1,691 [-3,857; 7,239] 0,550
	Nein	18 / 327 (5,5 %)	19 / 160 (11,9 %)	0,464 [0,250; 0,859] 0,014		0,432 [0,220; 0,849] 0,015	6,370 [0,456; 12,285] 0,035

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 1.055 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-233:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **Übelkeit (SUE)**> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	0 / 510 (0,0 %)	0 / 242 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	≥ 65 Jahre	0 / 197 (0,0 %)	0 / 106 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	0 / 394 (0,0 %)	0 / 219 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Weiblich	0 / 313 (0,0 %)	0 / 129 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Dialysetyp	HD	0 / 650 (0,0 %)	0 / 319 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	PD	0 / 57 (0,0 %)	0 / 29 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	0 / 264 (0,0 %)	0 / 137 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Nein	0 / 443 (0,0 %)	0 / 211 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Region	EU	0 / 159 (0,0 %)	0 / 77 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	USA	0 / 343 (0,0 %)	0 / 170 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	ROW	0 / 205 (0,0 %)	0 / 101 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	0 / 548 (0,0 %)	0 / 264 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Schwarz	0 / 130 (0,0 %)	0 / 75 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 29 (0,0 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	0 / 90 (0,0 %)	0 / 38 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Nicht-Hispanisch o. Latino	0 / 617 (0,0 %)	0 / 310 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Begleit-medikation	Ja	0 / 380 (0,0 %)	0 / 188 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Nein	0 / 327 (0,0 %)	0 / 160 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 1.055 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-234:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **Übelkeit**> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	51 / 510 (10,0 %)	33 / 242 (13,6 %)	0,733 [0,487; 1,105] 0,138	0,503	0,704 [0,441; 1,123] 0,141	3,636 [-1,765; 9,038] 0,187
	≥ 65 Jahre	18 / 197 (9,1 %)	17 / 106 (16,0 %)	0,570 [0,307; 1,058] 0,075		0,526 [0,259; 1,071] 0,077	6,901 [-1,814; 15,615] 0,121
Geschlecht	Männlich	35 / 394 (8,9 %)	30 / 219 (13,7 %)	0,648 [0,410; 1,026] 0,064	0,846	0,614 [0,366; 1,032] 0,065	4,815 [-0,902; 10,533] 0,099
	Weiblich	34 / 313 (10,9 %)	20 / 129 (15,5 %)	0,701 [0,420; 1,170] 0,174		0,664 [0,366; 1,204] 0,178	4,641 [-3,072; 12,355] 0,238
Dialysetyp	HD	67 / 650 (10,3 %)	44 / 319 (13,8 %)	0,747 [0,524; 1,067] 0,109	0,062	0,718 [0,478; 1,078] 0,111	3,485 [-1,279; 8,250] 0,152
	PD	2 / 57 (3,5 %)	6 / 29 (20,7 %)	0,170 [0,036; 0,788] 0,024		0,139 [0,026; 0,742] 0,021	17,181 [-0,073; 34,435] 0,051
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	34 / 264 (12,9 %)	22 / 137 (16,1 %)	0,802 [0,489; 1,316] 0,382	0,423	0,773 [0,432; 1,382] 0,385	3,180 [-4,806; 11,165] 0,435
	Nein	35 / 443 (7,9 %)	28 / 211 (13,3 %)	0,595 [0,372; 0,952] 0,030		0,561 [0,331; 0,949] 0,031	5,369 [-0,199; 10,938] 0,059
Region	EU	19 / 159 (11,9 %)	10 / 77 (13,0 %)	0,920 [0,450; 1,882] 0,820	0,364	0,909 [0,401; 2,063] 0,820	1,037 [-8,641; 10,715] 0,834
	USA	41 / 343 (12,0 %)	29 / 170 (17,1 %)	0,701 [0,452; 1,086] 0,112		0,660 [0,394; 1,106] 0,115	5,105 [-2,101; 12,312] 0,165
	ROW	9 / 205 (4,4 %)	11 / 101 (10,9 %)	0,403 [0,173; 0,941] 0,036		0,376 [0,150; 0,939] 0,036	6,501 [-0,545; 13,547] 0,071
Rasse	Weiss	52 / 548 (9,5 %)	37 / 264 (14,0 %)	0,677 [0,456; 1,005]	0,975	0,643 [0,410; 1,009]	4,526 [-0,674; 9,727]

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
				0,053		0,055	0,088
	Schwarz	12 / 130 (9,2 %)	11 / 75 (14,7 %)	0,629 [0,292; 1,355] 0,237		0,592 [0,247; 1,416] 0,239	5,436 [-4,683; 15,555] 0,292
	Andere	5 / 29 (17,2 %)	2 / 9 (22,2 %)	0,776 [0,180; 3,339] 0,733		0,729 [0,115; 4,607] 0,737	4,981 [-29,325; 39,287] 0,776
Begleit-medikation	Ja	57 / 540 (10,6 %)	42 / 277 (15,2 %)	0,696 [0,480; 1,009] 0,056	0,880	0,660 [0,430; 1,013] 0,057	4,607 [-0,735; 9,949] 0,091
	Nein	12 / 167 (7,2 %)	8 / 71 (11,3 %)	0,638 [0,272; 1,493] 0,300		0,610 [0,238; 1,563] 0,303	4,082 [-4,721; 12,885] 0,363

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 1.055 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-235:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **Übelkeit (SUE)**> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	0 / 510 (0,0 %)	0 / 242 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	≥ 65 Jahre	0 / 197 (0,0 %)	0 / 106 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	0 / 394(0,0 %)	0 / 219 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Weiblich	0 / 313 (0,0 %)	0 / 129 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Dialysetyp	HD	0 / 650 (0,0 %)	0 / 319(0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	PD	0 / 57 (0,0 %)	0 / 29 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	0 / 264 (0,0 %)	0 / 137 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Nein	0 / 443 (0,0 %)	0 / 211 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Region	EU	0 / 159 (0,0 %)	0 / 77 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	USA	0 / 343 (0,0 %)	0 / 170 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	ROW	0 / 205 (0,0 %)	0 / 101 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	0 / 548 (0,0 %)	0 / 264 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Schwarz	0 / 130 (0,0 %)	0 / 75 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 29 (0,0 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	0 / 540 (0,0 %)	0 / 277 (0,0 %)	n.a.	n.a	n.a.	n.a.
	Nein	0 / 167 (0,0 %)	0 / 71 (0,0 %)	n.a		n.a	n.a

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 1.055 Patienten.							
vs. = versus							
RR = relatives Risiko							
OR = Odds Ratio							
ARR = Absolute Risikoreduktion							
SAF = Safety Set							
KI = Konfidenzintervall							
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-236: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **Erbrechen**> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	0 / 45 (0,0 %)	1 / 16 (6.3 %)	n.a.	0,953	n.a.	n.a.
	≥ 65 Jahre	1 / 31 (3,2 %)	0 / 10 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	0 / 46 (0,0 %)	0 / 15 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Weiblich	1 / 30 (3,3 %)	1 / 11 (9,1 %)	0,367 [0,025; 5,371] 0,464		0,345 [0,020; 6,042] 0,466	5,758 [-13,220; 24,735] 0,552
Region	EU	1 / 67 (1,5 %)	1 / 22 (4,5 %)	0,328 [0,021; 5,033] 0,424	n.a.	0,318 [0,019; 5,311] 0,425	3,053 [-6,324; 12,430] 0,523
	USA	0 / 9 (0,0 %)	0 / 4 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	1 / 72 (1,4 %)	1 / 25 (4,0 %)	0,347 [0,023; 5,346] 0,448	n.a.	0,338 [0,020; 5,616] 0,449	2,611 [-5,688; 10,910 0,537
	Schwarz	0 / 2 (0,0 %)	0 / 0 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 2 (0,0 %)	0 / 1 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	0 / 36 (0,0 %)	0 / 17 (0,0 %)	n.a.	0,997	n.a.	n.a.
	Nein	1 / 40 (2,5 %)	1 / 9 (11,1 %)	0,225 [0,015; 3,268] 0,275		0,205 [0,012; 3,633] 0,280	8,611 [-13,711; 30,933] 0,450

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt. n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar vs. = versus RR = relatives Risiko OR = Odds Ratio ARR = Absolute Risikoreduktion SAF = Safety Set KI = Konfidenzintervall Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 102 Patienten. Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-237: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **Erbrechen (SUE)**> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	0 / 45 (0,0 %)	0 / 16 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	≥ 65 Jahre	0 / 31 (0,0 %)	0 / 10 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	0 / 36 (0,0 %)	0 / 15 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Weiblich	0 / 30 (0,0 %)	0 / 11 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Region	EU	0 / 67 (0,0 %)	0 / 22 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	USA	0 / 9 (0,0 %)	0 / 4 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	0 / 72 (0,0 %)	0 / 25 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Schwarz	0 / 2 (0,0 %)	0 / 0 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 2 (0,0 %)	0 / 1 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	0 / 36 (0,0 %)	0 / 17 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Nein	0 / 40 (0,0 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 102 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-238: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **Erbrechen**> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	25 / 510 (4,9 %)	12 / 242 (5,0 %)	0,989 [0,505; 1,934] 0,973	0,154	0,988 [0,488; 2,001] 0,973	0,057 [-3,344; 3,457] 0,974
	≥ 65 Jahre	6 / 197 (3,0 %)	8 / 106 (7,5 %)	0,404 [0,144; 1,132] 0,085		0,385 [0,130; 1,140] 0,085	4,501 [-1,268; 10,271] 0,126
Geschlecht	Männlich	11 / 394 (2,8 %)	11 / 219 (5,0 %)	0,556 [0,245; 1,261] 0,160	0,391	0,543 [0,232; 1,274] 0,160	2,231 [-1,165; 5,627] 0,198
	Weiblich	20 / 313 (6,4 %)	9 / 129 (7,0 %)	0,916 [0,429; 1,957] 0,821		0,910 [0,403; 2,056] 0,821	0,587 [-4,763; 5,937] 0,830
Dialysetyp	HD	30 / 650 (4,6 %)	17 / 319 (5,3 %)	0,866 [0,485; 1,546] 0,627	0,160	0,860 [0,467; 1,583] 0,627	0,714 [-2,310; 3,738] 0,644
	PD	1 / 57 (1,8 %)	3 / 29 (10,3 %)	0,170 [0,018; 1,559] 0,117		0,155 [0,015; 1,560] 0,113	8,590 [-3,610; 20,791] 0,168
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	14 / 264 (5,3 %)	11 / 137 (8,0 %)	0,660 [0,308; 1,415] 0,286	0,573	0,641 [0,283; 1,454] 0,288	2,726 [-2,772; 8,224] 0,331
	Nein	17 / 443 (3,8 %)	9 / 211 (4,3 %)	0,900 [0,408; 1,985] 0,793		0,896 [0,392; 2,044] 0,794	0,428 [-2,903; 3,759] 0,801
Region	EU	14 / 159 (8,8 %)	4 / 77 (5,2 %)	1,695 [0,577; 4,978] 0,337	0,192	1,762 [0,560; 5,544] 0,333	-3,610 [-10,480; 3,259] 0,303
	USA	15 / 343 (4,4 %)	14 / 170 (8,2 %)	0,531 [0,262; 1,074] 0,078		0,510 [0,240; 1,082] 0,079	3,862 [-0,986; 8,711] 0,118
	ROW	2 / 205 (1,0 %)	2 / 101 (2,0 %)	0,493 [0,070; 3,447] 0,476		0,488 [0,068; 3,513] 0,476	1,005 [-2,055; 4,064] 0,520
Rasse	Weiss	25 / 548 (4,6 %)	17 / 264 (6,4 %)	0,708 [0,389; 1,289]	0,849	0,695 [0,368; 1,310]	1,877 [-1,668; 5,422]

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
				0,259		0,260	0,299
	Schwarz	4 / 130 (3,1 %)	2 / 75 (2,7 %)	1,154 [0,216; 6,150] 0,867		1,159 [0,207; 6,482] 0,867	-0,410 [-5,180; 4,360] 0,866
	Andere	2 / 29 (6,9 %)	1 / 9 (11,1 %)	0,621 [0,063; 6,074] 0,682		0,593 [0,047; 7,415] 0,685	4,215 [-19,568; 27,997] 0,728
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	5 / 90 (5,6 %)	2 / 38 (5,3 %)	1,056 [0,214; 5,204] 0,947	0,667	1,059 [0,196; 5,713] 0,947	-0,292 [-9,063; 8,478] 0,948
	Nicht-Hispanisch o. Latino	26 / 617 (4,2 %)	18 / 310 (5,8 %)	0,726 [0,404; 1,303] 0,283		0,714 [0,385; 1,323] 0,284	1,593 [-1,541; 4,726] 0,319
Begleit-medikation	Ja	18 / 380 (4,7 %)	15 / 188 (8,0 %)	0,594 [0,306; 1,152] 0,123	0,212	0,573 [0,282; 1,165] 0,124	3,242 [-1,351; 7,834] 0,167
	Nein	13 / 327 (4,0 %)	5 / 160 (3,1 %)	1,272 [0,462; 3,507] 0,642		1,283 [0,449; 3,665] 0,641	-0,851 [-4,340; 2,638] 0,633

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 1.055 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-239: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **Erbrechen (SUE)**> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	1 / 510 (0,2 %)	1 / 242 (0,4 %)	0,475 [0,030; 7,554] 0,598	n.a.	0,473 [0,029; 7,602] 0,598	0,217 [-0,679; 1,114] 0,635
	≥ 65 Jahre	0 / 197 (0,0 %)	0 / 106 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	0 / 394 (0,0 %)	1 / 219 (0,5 %)	n.a.	0,951	n.a.	n.a.
	Weiblich	1 / 313 (0,3 %)	0 / 129 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Dialysetyp	HD	1 / 650 (0,2 %)	1 / 319 (0,3 %)	0,491 [0,031e; 7,821] 0,614	n.a.	0,490 [0,031; 7,859] 0,614	0,160 [-0,525; 0,844] 0,648
	PD	0 / 57 (0,0 %)	0 / 29 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	1 / 264 (0,4 %)	0 / 137 (0,0 %)	n.a.	0,948.	n.a.	n.a.
	Nein	0 / 443 (0,0 %)	1 / 211 (0,5 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Region	EU	0 / 159 (0,0 %)	1 / 77 (1,3 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	USA	1 / 343 (0,3 %)	0 / 170 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	ROW	0 / 205 (0,0 %)	0 / 101 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	1 / 548 (0,2 %)	1 / 264 (0,4 %)	0,482 [0,030; 7,672] 0,605	n.a.	0,481 [0,030; 7,717] 0,605	0,196 [-0,628; 1,020] 0,641
	Schwarz	0 / 130 (0,0 %)	0 / 75 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 29 (0,0 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	1 / 90 (1,1 %)	0 / 38 (0,0 %)	n.a.	0,958	n.a.	n.a.
	Nicht-	0 / 617 (0,0 %)	1 / 310 (0,3 %)	n.a.		n.a.	n.a.

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
	Hispanisch o. Latino						
Begleit-medikation	Ja	0 / 380 (0,0 %)	1 / 188 (0,5 %)	n.a.	0,947	n.a.	n.a.
	Nein	1 / 327 (0,3 %)	0 / 160 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 1.055 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-240: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **Erbrechen**> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	33 / 510 (6,5 %)	19 / 242 (7,9 %)	0,824 [0,479; 1,419] 0,485	0,111	0,812 [0,452; 1,460] 0,486	1,381 [-2,783; 5,544] 0,516
	≥ 65 Jahre	9 / 197 (4,6 %)	13 / 106 (12,3 %)	0,373 [0,165; 0,843] 0,018		0,342 [0,141; 0,830] 0,018	7,696 [0,391; 15,000] 0,039
Geschlecht	Männlich	19 / 394 (4,8 %)	17 / 219 (7,8 %)	0,621 [0,330; 1,170] 0,141	0,998	0,602 [0,306; 1,184] 0,141	2,940 [-1,340; 7,220] 0,178
	Weiblich	23 / 313 (7,3 %)	15 / 129 (11,6 %)	0,632 [0,341; 1,172] 0,145		0,603 [0,304; 1,196] 0,148	4,280 [-2,327; 10,886] 0,204
Dialysetyp	HD	41 / 650 (6,3 %)	29 / 319 (9,1 %)	0,694 [0,440; 1,095] 0,116	0,223	0,673 [0,410; 1,105] 0,118	2,783 [-1,048; 6,614] 0,154
	PD	1 / 57 (1,8 %)	3 / 29 (10,3 %)	0,170 [0,018; 1,559] 0,117		0,155 [0,015; 1,560] 0,113	8,590 [-3,610; 20,791] 0,168
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	20 / 264 (7,6 %)	17 / 137 (12,4 %)	0,611 [0,331; 1,127] 0,114	0,736	0,579 [0,292; 1,145] 0,116	4,833 [-1,936; 11,602] 0,162
	Nein	22 / 443 (5,0 %)	15 / 211 (7,1 %)	0,699 [0,370; 1,319] 0,269		0,683 [0,347; 1,345] 0,270	2,143 [-2,010; 6,296] 0,312
Region	EU	15 / 159 (9,4 %)	9 / 77 (11,7 %)	0,807 [0,370; 1,761 0,590	0,796	0,787 [0,328; 1,889] 0,592	2,254 [-6,751; 11,260] 0,624
	USA	25 / 343 (7,3 %)	21 / 170 (12,4 %)	0,590 [0,340; 1,023] 0,060		0,558 [0.303, 1,029] 0.062	5,064 [-0,942; 11,071] 0,098
	ROW	2 / 205 (1,0 %)	2 / 101 (2,0 %)	0,493 [0,070, 3.447] 0.476		0,488 [0,068; 3,513] 0,476	1,005 [-2,055; 4,064] 0,520
Rasse	Weiss	29 / 548 (5,3 %)	24 / 264 (9,1 %)	0,582 [0,346; 0,980]	0,746	0,559 [0,319; 0,980]	3,799 [-0,317; 7,914]

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
				0,042		0,042	0,070
	Schwarz	9 / 130 (6,9 %)	7 / 75 (9,3 %)	0,742 [0,288; 1,910] 0,536		0,723 [0,258; 2,027] 0,537	2,410 [-5,852; 10,672] 0,567
	Andere	4 / 29 (13,8 %)	1 / 9 (11,1 %)	1,241 [0,158; 9,737] 0,837		1,280 [0,124; 13,175] 0,836	-2,682 [-28,313; 22,949] 0,838
Begleit-medikation	Ja	32 / 540 (5,9 %)	29 / 277 (10,5 %)	0,566 [0,350; 0,916] 0,020	0,174	0,539 [0,319; 0,911] 0,021	4,543 [0,215; 8,872] 0,040
	Nein	10 / 167 (6,0 %)	3 / 71 (4,2 %)	1,417 [0,402; 4,996] 0,588		1,444 [0,385; 5,411] 0,586	-1,763 [-7,815; 4,290] 0,568

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 1.055 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-241: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **Erbrechen (SUE)**> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	1 / 510 (0,2 %)	2 / 242 (0,8 %)	0,237 [0,022; 2,604] 0,239		0,236 [0,021; 2,613] 0,239	0,630 [-0,578; 1,838] 0,306
	≥ 65 Jahre	0 / 197 (0,0 %)	0 / 106 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	0 / 394 (0,0 %)	2 / 219 (0,9 %)	n.a.	0,960	n.a.	n.a.
	Weiblich	1 / 313 (0,3 %)	0 / 129 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Dialysetyp	HD	1 / 650 (0,2 %	2 / 319 (0,6 %)	0,245 [0,022; 2,696] 0,251	n.a.	0,244 [0,022; 2,703] 0,250	0,473 [-0,447; 1,393] 0;313
	PD	0 / 57 (0,0 %)	0 / 29 (0,0%)	n.a.		n.a.	n.a.
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	1 / 264 (0,4 %)	1 / 137 (0,7 %)	0.519 0.033, 8.233 (0.642)	0,974	0.517 0.032, 8.331 (0.642)	0.351 -1.261, 1.963 (0.669)
	Nein	0 / 443 (0,0 %)	1 / 211 (0,5 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Region	EU	0 / 159 (0,0 %)	0 / 77 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	USA	1 / 343 (0,3 %)	1 / 170 (0,6 %)	0,496 [0,031; 7,876] 0,619		0,494 [0,031; 7,949] 0,619	0,297 [-0,990; 1,583] 0,651
	ROW	0 / 205 (0,0 %)	0 / 101 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	1 / 548 (0,2 %)	1 / 264 (0,4 %)	0,482 [0,030; 7,672] 0,605	n.a.	0,481 [0,030; 7,717] 0,605	0,196 [-0,628; 1,020] 0,641
	Schwarz	0 / 130 (0,0 %)	1 / 75 (1,3 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 29 (0,0 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	1 / 540 (0,2 %)	2 / 277 (0,7 %)	0,256 [0,023; 2,816] 0,266	n.a.	0,255 [0,023; 2,826] 0,266	0,537 [-0,528; 1,601] 0,323

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
	Nein	0 / 167 (0,0 %)	0 / 71 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 1.055 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-242: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **verringerter Appetit**> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	0 / 45 (0,0 %)	0 / 16 (0,0 %)	n.a.	0,979	n.a.	n.a.
	≥ 65 Jahre	1 / 31 (3,2 %)	0 / 10 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	1 / 46 (2,2 %)	0 / 15 (0,0 %)	n.a.	0,980	n.a.	n.a.
	Weiblich	0 / 30 (0,0 %)	0 / 11 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Region	EU	1 / 67 (1,5 %)	0 / 22 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	USA	0 / 9 (0,0 %)	0 / 4 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	1 / 72 (1,4 %)	0 / 25 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Schwarz	0 / 2 (0,0 %)	0 / 0 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 2 (0,0 %)	0 / 1 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	1 / 36 (2,8 %)	0 / 17 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Nein	0 / 40 (0,0 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt. n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar vs. = versus RR = relatives Risiko OR = Odds Ratio ARR = Absolute Risikoreduktion SAF = Safety Set KI = Konfidenzintervall Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 102 Patienten. Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-243: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **verringerter Appetit (SUE)**> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	0 / 45 (0,0 %)	0 / 16 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	≥ 65 Jahre	0 / 31 (0,0 %)	0 / 10 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	0 / 46 (0,0 %)	0 / 15 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Weiblich	0 / 30 (0,0 %)	0 / 11 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Region	EU	0 / 67 (0,0 %)	0 / 22 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	USA	0 / 9 (0,0 %)	0 / 4 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	0 / 72 (0,0 %)	0 / 25 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Schwarz	0 / 2 (0,0 %)	0 / 0 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 2 (0,0 %)	0 / 1 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	0 /36 (0,0 %)	0 / 17 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Nein	0 /40 (0,0 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 102 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-244: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **verringerter Appetit**> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	7 / 510 (1,4 %)	6 / 242 (2,5 %)	0,554 [0,188; 1,630] 0,283	0,762	0,547 [0,182; 1,647] 0,284	1,107 [-1,122; 3,336] 0,331
	≥ 65 Jahre	4 / 197 (2,0 %)	5 / 106 (4,7 %)	0,430 [0,118; 1,569] 0,201		0,419 [0,110; 1,593] 0,202	2,687 [-1,902; 7,275] 0,251
Geschlecht	Männlich	5 / 394 (1,3 %)	6 / 219 (2,7 %)	0,463 [0,143; 1,500] 0,199	0,945	0,456 [0,138; 1,513] 0,199	1,471 [-0,988; 3,929] 0,241
	Weiblich	6 / 313 (1,9 %)	5 / 129 (3,9 %)	0,495 [0,154; 1,592] 0,238		0,485 [0,145; 1,617] 0,239	1,959 [-1,769; 5,687] 0,303
Dialysetyp	HD	11 / 650 (1,7 %)	10 / 319 (3,1 %)	0,540 [0,232; 1,258] 0,153	0,974	0,532 [0,224; 1,266] 0,154	1,442 [-0,743; 3,628] 0,196
	PD	0 / 57 (0,0 %)	1 / 29 (3,4 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	6 / 264 (2,3 %)	5 / 137 (3,6 %)	0,623 [0,194; 2,004] 0,427	0,601	0,614 [0,184; 2,049] 0,428	1,377 [-2,303; 5,057] 0,463
	Nein	5 / 443 (1,1 %)	6 / 211 (2,8 %)	0,397 [0,123; 1,286] 0,123		0,390 [0,118; 1,293] 0,124	1,715 [-0,766; 4,196] 0,176
Region	EU	4 / 159 (2,5 %)	3 / 77 (3,9 %)	0,646 [0,148; 2,814] 0,560	0,803	0,637 [0,139; 2,917] 0,561	1,380 [-3,671; 6,432] 0,592
	USA	6 / 343 (1,7 %)	6 / 170 (3,5 %)	0,496 [0,162; 1,514] 0,218		0,487 [0,155; 1,532] 0,218	1,780 [-1,372; 4,932] 0,268
	ROW	1 / 205 (0,5 %)	2 / 101 (2,0 %)	0,246 [0,023; 2,685] 0,250		0,243 [0,022; 2,708] 0,250	1,492 [-1,414; 4,399] 0,314
Rasse	Weiss	9 / 548 (1,6 %)	7 / 264 (2,7 %)	0,619 [0,233; 1,645] 0,336	n.a.	0,613 [0,226; 1,664] 0,337	1,009 [-1,229; 3,247] 0,377

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
	Schwarz	2 / 130 (1,5 %)	4 / 75 (5,3 %)	0,288 [0,054; 1,538] 0,145		0,277 [0,050; 1,552] 0,144	3,795 [-1,850; 9,440] 0,188
	Andere	0 / 29 (0,0 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	2 / 90 (2,2 %)	0 / 38 (0,0 %)	n.a.	0,977	n.a.	n.a.
	Nicht-Hispanisch o. Latino	9 / 617 (1,5 %)	11 / 310 (3,5 %)	0,411 [0,172; 0,982] 0,045		0,402 [0,165; 0,982] 0,045	2,090 [-0,214; 4,393] 0,075
Begleit-medikation	Ja	10 / 380 (2,6 %)	7 / 188 (3,7 %)	0,707 [0,273; 1,827] 0,474	0,151	0,699 [0,262; 1,866] 0,475	1,092 [-2,113; 4,296] 0,504
	Nein	1 / 327 (0,3 %)	4 / 160 (2,5 %)	0,122 [0,014; 1,086] 0,059		0,120 [0,013; 1,079] 0,058	2,194 [-0,328; 4,716] 0,088

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 1.055 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-245: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **verringerter Appetit (SUE)**> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	0 / 510 (0,0 %)	0 / 242 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	≥ 65 Jahre	0 / 197 (0,0 %)	0 / 106 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	0 / 394 (0,0 %)	0 / 219 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Weiblich	0 / 313 (0,0 %)	0 / 129 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Dialysetyp	HD	0 / 650 (0,0 %)	0 / 319 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	PD	0 / 57 (0,0 %)	0 / 29 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	0 / 264 (0,0 %)	0 / 137 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Nein	0 / 443 (0,0 %)	0 / 211 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Region	EU	0 / 159 (0,0 %)	0 / 77 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	USA	0 / 343 (0,0 %)	0 / 170 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	ROW	0 / 205 (0,0 %)	0 / 101 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	0 / 548 (0,0 %)	0 / 264 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Schwarz	0 / 130 (0,0 %)	0 / 75 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 29 (0,0 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	0 / 90 (0,0 %)	0 / 38 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Nicht-Hispanisch o. Latino	0 / 617 (0,0 %)	0 / 310 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Begleit-medikation	Ja	0 / 380 (0,0 %)	0 / 188 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Nein	0 / 327 (0,0 %)	0 / 160 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 1.055 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]]

Tabelle 4-246: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **verringerter Appetit**> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	8 / 510 (1,6 %)	9 / 242 (3,7 %)	0,422 [0,165; 1,080] 0,072	0,752	0,413 [0,157; 1,083] 0,072	2,150-0,511; 4,812] 0,113
	≥ 65 Jahre	7 / 197 (3,6 %)	7 / 106 (6,6 %)	0,538 [0,194; 1,493] 0,234		0,521 [0,178; 1,527] 0,235	3,050 [-2,505; 8,606] 0,282
Geschlecht	Männlich	7 / 394 (1,8 %)	8 / 219 (3,7 %)	0,486 [0,179; 1,323] 0,158	0,801	0,477 [0,171; 1,334] 0,158	1,876 [-0,977; 4,729] 0,197
	Weiblich	8 / 313 (2,6 %)	8 / 129 (6,2 %)	0,412 [0,158; 1,075] 0,070		0,397 [0,146; 1,081] 0,071	3,646 [-1,002; 8,294] 0,124
Dialysetyp	HD	14 / 650 (2,2 %)	15 / 319 (4,7 %)	0,458 [0,224; 0,937] 0,033	0,939	0,446 [0,213; 0,936] 0,033	2,548 [-0,085; 5,182] 0,058
	PD	1 / 57 (1,8 %)	1 / 29 (3,4 %)	0,509 [0,033; 7,844] 0,628		0,500 [0,030; 8,294] 0,629	1,694 [-5,889; 9,277] 0,662
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	9 / 264 (3,4 %)	8 / 137 (5,8 %)	0,584 [0,230; 1,479] 0,257	0,507	0,569 [0,215; 1,510] 0,257	2,430 [-2,189; 7,049] 0,302
	Nein	6 / 443 (1,4 %)	8 / 211 (3,8 %)	0,357 [0,126; 1,016] 0,054		0,348 [0,119; 1,017] 0,054	2,437 [-0,405; 5,279] 0,093
Region	EU	4 / 159 (2,5 %	3 / 77 (3,9 %)	0,646 [0,148; 2,814] 0,560	0,604	0,637 [0,139; 2,917] 0,561	1,380 [-3,671; 6,432] 0,592
	USA	10 / 343 (2,9 %)	10 / 170 (5,9 %)	0,496 [0,210; 1,168] 0,108		0,480 [0,196; 1,178] 0,109	2,967 [-1,102; 7,036] 0,153
	ROW	1 / 205 (0,5 %)	3 / 101 (3,0 %)	0,164 [0,017; 1,559] 0,116		0,160 [0,016; 1,559] 0,115	2,482 [-1,012; 5,977] 0,164
Rasse	Weiss	12 / 548 (2,2 %)	10 / 264 (3,8 %)	0,578 [0,253; 1,321]	0,470	0,569 [0,242; 1,334]	1,598 [-1,056; 4,253]

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
				0,194		0,194	0,238
	Schwarz	2 / 130 (1,5 %)	6 / 75 (8,0 %)	0,192 [0,040; 0,929] 0,040		0,180 [0,035; 0,914] 0,039	6,462 [-0,285; 13,209] 0,061
	Andere	1 / 29 (3,4 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	14 / 540 (2,6 %)	15 / 277 (5,4 %)	0,479 [0,234; 0,978] 0,043	0,947	0,465 [0,221; 0,978] 0,043	2,823 [-0,236; 5,881] 0,070
	Nein	1 / 167 (0,6 %)	1 / 71 (1,4 %)	0,425 [0,027; 6,703] 0,543		0,422 [0,026; 6,837] 0,544	0,810 [-2,190; 3,809] 0,597

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar

vs. = versus

RR = relatives Risiko

OR = Odds Ratio

ARR = Absolute Risikoreduktion

SAF = Safety Set

KI = Konfidenzintervall

Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 1.055 Patienten.

Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-247: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **verringerter Appetit (SUE)**> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	**Sub-gruppen-merkmal**	**PA21**	**SevCa**	**PA21 vs. Sevelamerkarbonat**			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert**	**P-Wert der Inter-aktion**	**Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert**	**Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert**
Altersgruppe	< 65 Jahre	0 / 510 (0,0 %)	0 / 242 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	≥ 65 Jahre	0 / 197 (0,0 %)	0 / 106 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	0 / 394 (0,0 %)	0 / 219 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Weiblich	0 / 313 (0,0 %)	0 / 129 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Dialysetyp	HD	0 / 650 (0,0 %)	0 / 319 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	PD	0 / 57 (0,0 %)	0 / 29 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	0 / 264 (0,0 %)	0 / 137 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Nein	0 / 443 (0,0 %)	0 / 211 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Region	EU	0 / 159 (0,0 %)	0 / 77 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	USA	0 / 343 (0,0 %)	0 / 170 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	ROW	0 / 205 (0,0 %)	0 / 101 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	0 / 548 (0,0 %)	0 / 264 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Schwarz	0 / 130 (0,0 %)	0 / 75 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 29 (0,0 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	0 / 540 (0,0 %)	0 / 277 (0,0%)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Nein	0 / 167 (0,0 %)	0 / 71 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
vs. = versus RR = relatives Risiko OR = Odds Ratio ARR = Absolute Risikoreduktion SAF = Safety Set KI = Konfidenzintervall Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 1.055 Patienten. Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-248: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **Obstipation**> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	1 / 45 (2,2 %)	0 /16 (0,0 %)	n.a.	0,997	n.a.	n.a.
	≥ 65 Jahre	2 / 31 (6,5 %)	0 / 10 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	2 / 46 (4,3 %)	0 / 15 (0,0 %)	n.a.	0,999	n.a.	n.a.
	Weiblich	1 / 30 (3,3 %)	0 / 11 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Region	EU	2 / 67 (3,0 %)	0 / 22 (0,0 %)	n.a.	0,998	n.a.	n.a.
	USA	1 / 9 (11,1 %)	0 / 4 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	2 / 72 (2,8 %)	0 / 25 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Schwarz	1 / 2 (50,0 %)	0 / 0 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 2 (0,0 %)	0 / 1 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	1 / 36 (2,8 %)	0 / 17 (0,0 %)	0,999	0,999	0,999	0,999
	Nein	2 / 40 (5,0 %)	0 / 9 (0,0 %)	0,999		0,999	0,999

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt. n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar vs. = versus RR = relatives Risiko OR = Odds Ratio ARR = Absolute Risikoreduktion SAF = Safety Set KI = Konfidenzintervall Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 102 Patienten. Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-249: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **Obstipation (SUE)**> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	0 / 45 (0,0 %)	0 / 16 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	≥ 65 Jahre	0 / 31 (0,0 %)	0 / 10 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	0 / 46 (0,0 %)	0 / 15 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Weiblich	0 / 30 (0,0 %)	0 / 11 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Region	EU	0 / 67 (0,0 %)	0 / 22 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	USA	0 / 9 (0,0 %)	0 / 4 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	0 / 72 (0,0 %)	0 / 25 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Schwarz	0 / 2 (0,0 %)	0 / 0 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 2 (0,0 %)	0 / 1 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	0 / 36 (0,0 %)	0 / 17 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Nein	0 / 40 (0,0 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 102 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-250: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **Obstipation**> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	19 / 510 (3,7 %)	14 / 242 (5,8 %)	0,644 [0,328; 1,262] 0,200	0,366	0,630 [0,310; 1,279] 0,201	2,060 [-1,403; 5,522] 0,244
	≥ 65 Jahre	8 / 197 (4,1 %)	11 / 106 (10,4 %)	0,391 [0,162; 0,943] 0,037		0,366 [0,142; 0,939] 0,037	6,316 [-0,431; 13,064] 0,067
Geschlecht	Männlich	9 / 394 (2,3 %)	14 / 219 (6,4 %)	0,357 [0,157; 0,812] 0,014	0,272	0,342 [0,146; 0,804] 0,014	4,108 [0,442; 7,775] 0,028
	Weiblich	18 / 313 (5,8 %)	11 / 129 (8,5 %)	0,674 [0,328; 1,388] 0,285		0,655 [0,300; 1,428] 0,287	2,776 [-2,920; 8,473] 0,339
Dialysetyp	HD	24 / 650 (3,7 %)	22 / 319 (6,9 %)	0,535 [0,305; 0,940] 0,030	0,936	0,518 [0,286; 0,938] 0,030	3,204 [-0,034; 6,443] 0,052
	PD	3 / 57 (5,3 %)	3 / 29 (10,3 %)	0,509 [0,109; 2,365] 0,389		0,481 [0,091; 2,551] 0,390	5,082 [-8,052; 18,216] 0,448
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	13 / 264 (4,9 %)	11 / 137 (8,0 %)	0,613 [0,282; 1,332] 0,217	0,656	0,593 [0,258; 1,362] 0,218	3,105 [-2,343; 8,553] 0,264
	Nein	14 / 443 (3,2 %)	14 / 211 (6,6 %)	0,476 [0,231; 0,981] 0,044		0,459 [0,215; 0,982] 0,045	3,475 [-0,375; 7,325] 0,077
Region	EU	8 / 159 (5,0 %)	4 / 77 (5,2 %)	0,969 [0,301; 3,117] 0,957	0,447	0,967 [0,282; 3,316] 0,957	0,163 [-6,007; 6,334] 0,959
	USA	15 / 343 (4,4 %)	15 / 170 (8,8 %)	0,496 [0,248; 0,990] 0,047		0,473 [0,225; 0,991] 0,047	4,450 [-0,533; 9,434] 0,080
	ROW	4 / 205 (2,0 %)	6 / 101 (5,9 %)	0,328 [0,095; 1,138] 0,079		0,315 [0,087; 1,143] 0,079	3,989 [-1,134; 9,113] 0,127
Rasse	Weiss	20 / 548 (3,6 %)	19 / 264 (7,2 %)	0,507 [0,275; 0,934] 0,029	0,996	0,488 [0,256; 0,932] 0,030	3,547 [-0,062; 7,157] 0,054

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
	Schwarz	5 / 130 (3,8 %)	6 / 75 (8,0 %)	0,481 [0,152; 1,522] 0,213		0,460 [0,135; 1,562] 0,213	4,154 [-3,081; 11,389] 0,260
	Andere	2 / 29 (6,9 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	2 / 90 (2,2 %)	5 / 38 (13,2 %)	0,169 [0,034; 0,833] 0,029	0,124	0,150 [0,028; 0,811] 0,028	10,936 [-1,002; 22,873] 0,073
	Nicht-Hispanisch o. Latino	25 / 617 (4,1 %)	20 / 310 (6,5 %)	0,628 [0,354; 1,113] 0,111		0,612 [0,335; 1,121] 0,112	2,400 [-0,843; 5,643] 0,147
Begleit-medikation	Ja	22 / 380 (5,8 %)	15 / 188 (8,0 %)	0,726 [0,385; 1,366] 0,320	0,090	0,709 [0,359; 1,400] 0,322	2,189 [-2,518; 6,896] 0,362
	Nein	5 / 327 (1,5 %)	10 / 160 (6,3 %)	0,245 [0,085; 0,704] 0,009		0,233 [0,078; 0,693] 0,009	4,721 [0,622; 8,820] 0,024

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar

vs. = versus

RR = relatives Risiko

OR = Odds Ratio

ARR = Absolute Risikoreduktion

SAF = Safety Set

KI = Konfidenzintervall

Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 1.055 Patienten.

Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-251: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **Obstipation (SUE)**> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	0 / 510 (0,0 %)	0 / 242 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	≥ 65 Jahre	0 / 197 (0,0 %)	0 / 106 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	0 / 394 (0,0 %)	0 / 219 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Weiblich	0 / 313 (0,0 %)	0 / 129 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Dialysetyp	HD	0 / 650 (0,0 %)	0 / 319 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	PD	0 / 57 (0,0 %)	0 / 29 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	0 / 264 (0,0 %)	0 / 137 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Nein	0 / 443 (0,0 %)	0 / 211 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Region	EU	0 / 159 (0,0 %)	0 / 77 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	USA	0 / 343 (0,0 %)	0 / 170 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	ROW	0 / 205 (0,0 %)	0 / 101 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	0 / 548 (0,0 %)	0 / 264 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Schwarz	0 / 130 (0,0 %)	0 / 75 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 29 (0,0 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	0 / 90 (0,0 %)	0 / 38 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Nicht-Hispanisch o. Latino	0 / 617 (0,0 %)	0 / 310 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Begleit-medikation	Ja	0 / 380 (0,0 %)	0 / 188 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Nein	0 / 327 (0,0 %)	0 / 160 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 1.055 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-252: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **Obstipation**> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	26 / 510 (5,1 %)	16 / 242 (6,6 %)	0,771 [0,422; 1,410] 0,399	0,211	0,759 [0,399; 1,443] 0,400	1,514 [-2,273; 5,300] 0,433
	≥ 65 Jahre	10 / 197 (5,1 %)	13 / 106 (12,3 %)	0,414 [0,188; 0,912] 0,029		0,383 [0,162; 0,905] 0,029	7,188 [-0,184; 14,560] 0,056
Geschlecht	Männlich	16 / 394 (4,1 %)	18 / 219 (8,2 %)	0,494 [0,257; 0,949] 0,034	0,407	0,473 [0,236; 0,947] 0,035	4,158 [-0,129; 8,445] 0,057
	Weiblich	20 / 313 (6,4 %)	11 / 129 (8,5 %)	0,749 [0,370; 1,519] 0,423		0,732 [0,340; 1,575] 0,425	2,137 [-3,628; 7,902] 0,467
Dialysetyp	HD	33 / 650 (5,1 %)	25 / 319 (7,8 %)	0,648 [0,392; 1,070] 0,090	0,483	0,629 [0,367; 1,077] 0,091	2,760 [-0,767; 6,287] 0,125
	PD	3 / 57 (5,3 %)	4 / 29 (13,8 %)	0,382 [0,091; 1,592] 0,186		0,347 [0,072; 1,669] 0,187	8,530 [-6,241; 23,301] 0,258
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	17 / 264 (6,4 %)	15 / 137 (10,9 %)	0,588 [0,303; 1,141] 0,117	0,818	0,560 [0,270; 1,159] 0,118	4,510 [-1,821; 10,840] 0,163
	Nein	19 / 443 (4,3 %)	14 / 211 (6,6 %)	0,646 [0,331; 1,264] 0,202		0,631 [0,310; 1,283] 0,203	2,346 [-1,629; 6,321] 0,247
Region	EU	10 / 159 (6,3 %)	4 / 77 (5,2 %)	1,211 [0,392; 3,737] 0,740	0,367	1,225 [0,372; 4,038] 0,739	-1,095 [-7,506; 5,317] 0,738
	USA	21 / 343 (6,1 %)	19 / 170 (11,2 %)	0,548 [0,303; 0,991] 0,047		0,518 [0,271; 0,993] 0,048	5,054 [-0,613; 10,721] 0,080
	ROW	5 / 205 (2,4 %)	6 / 101 (5,9 %)	0,411 [0,128; 1,313] 0,133		0,396 [0,118; 1,330] 0,134	3,502 [-1,710; 8,714] 0,188
Rasse	Weiss	27 / 548 (4,9 %)	23 / 264 (8,7 %)	0,566 [0,331; 0,967]	0,971	0,543 [0,305; 0,967]	3,785 [-0,231; 7,801]

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
				0,037		0,038	0,065
	Schwarz	5 / 130 (3,8 %)	6 / 75 (8,0 %)	0,481 [0,152; 1,522] 0,213		0,460 [0,135; 1,562] 0,213	4,154 [-3,081; 11,389] 0,260
	Andere	4 / 29 (13,8 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	32 / 540 (5,9 %)	23 / 277 (8,3 %)	0,714 [0,426; 1,195] 0,200	0,182	0,696 [0,399; 1,214] 0,201	2,377 [-1,589; 6,344] 0,240
	Nein	4 / 167 (2,4 %)	6 / 71 (8,5 %)	0,283 [0,082; 0,974] 0,045		0,266 [0,073; 0,973] 0,045	6,055 [-1,102; 13,213] 0,097

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 1.055 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-253: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **Obstipation (SUE)**> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	0 / 510 (0,0 %)	0 / 242 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	≥ 65 Jahre	0 / 197 (0,0 %)	0 / 106 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	0 / 394 (0,0 %)	0 / 219 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Weiblich	0 / 313 (0,0 %)	0 / 129 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Dialysetyp	HD	0 / 650 (0,0 %)	0 / 319 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	PD	0 / 57 (0,0 %)	0 / 29 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	0 / 264 (0,0 %)	0 / 137 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Nein	0 / 443 (0,0 %)	0 / 211 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Region	EU	0 / 159 (0,0 %)	0 / 77 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	USA	0 / 343 (0,0 %)	0 / 170 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	ROW	0 / 205 (0,0 %)	0 / 101 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	0 / 548 (0,0 %)	0 / 264 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Schwarz	0 / 130 (0,0 %)	0 / 75 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 29 (0,0 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	0 / 540 (0,0 %)	0 / 277 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Nein	0 / 167 (0,0 %)	0 / 71 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
vs. = versus RR = relatives Risiko OR = Odds Ratio ARR = Absolute Risikoreduktion SAF = Safety Set KI = Konfidenzintervall Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 1.055 Patienten. Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-254:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen (SUE)> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	0 / 45 (0,0 %)	1 / 16 (6,3 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	≥ 65 Jahre	0 / 31 (0,0 %)	0 / 10 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	0 / 46 (0,0 %)	0 / 15 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Weiblich	0 / 30 (0,0 %)	1 / 11 (9,1 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Region	EU	0 / 67 (0,0 %)	0 / 22 (0,0 %)	n.a.	0.977	n.a.	n.a.
	USA	0 / 9 (0,0 %)	1 / 4 (25,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	0 / 72 (0,0 %)	1 / 25 (4,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Schwarz	0 / 2 (0,0 %)	0 / 0 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 2 (0,0 %)	0 / 1 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	0 / 36 (0,0 %)	0 / 17 (0,0 %)	**n.a.**	0,974	n.a.	n.a.
	Nein	0 / 40 (0,0 %)	1 / 9 (11,1 %)	n.a.		n.a.	n.a.

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt. n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar vs. = versus RR = relatives Risiko OR = Odds Ratio ARR = Absolute Risikoreduktion SAF = Safety Set KI = Konfidenzintervall Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 102 Patienten. Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-255: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen (SUE)> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	13 / 510 (2,5 %)	3 / 242 (1,2 %)	2,056 [0,591; 7,148] 0,257	0,544	2,084 [0,588; 7,382] 0,255	-1,309 [-3,281; 0,662] 0,193
	≥ 65 Jahre	4 / 197 (2,0 %)	2 / 106 (1,9 %)	1,076 [0,200; 5,779] 0,932		1,078 [0,194; 5,983] 0,932	-0,144 [-3,430; 3,142] 0,932
Geschlecht	Männlich	10 / 394 (2,5 %)	2 / 219 (0,9 %)	2,779 [0,614; 12,570] 0,184	0,303	2,826 [0,613; 13,013] 0,183	-1,625 [-3,644; 0,394] 0,115
	Weiblich	7 / 313 (2,2 %)	3 / 129 (2,3 %)	0,962 [0,253; 3,661] 0,954		0,961 [0,245; 3,775] 0,954	0,089 [-3,021; 3,199] 0,955
Dialysetyp	HD	12 / 650 (1,8 %)	5 / 319 (1,6 %)	1,178 [0,419; 3,315] 0,756	0,975	1,181 [0,413; 3,382] 0,756	-0,279 [-2,005; 1,447] 0,752
	PD	5 / 57 (8,8 %)	0 / 29 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	10 / 264 (3,8 %)	1 / 137 (0,7 %)	5,189 [0,671; 40,119] 0,115	0,130	5,354 [0,678; 42,269] 0,111	-3,058 [-5,807; -0,309] 0,029
	Nein	7 / 443 (1,6 %)	4 / 211 (1,9 %)	0,834 [0,247; 2,816] 0,769		0,831 [0,241; 2,870] 0,770	0,316 [-1,880; 2,511] 0,778
Region	EU	6 / 159 (3,8 %)	2 / 77 (2,6 %)	1,453 [0,300; 7,032] 0,642	0,975	1,471 [0,290; 7,461] 0,642	-1,176 [-5,875; 3,522] 0,624
	USA	7 / 343 (2,0 %)	2 / 170 (1,2 %)	1,735 [0,364; 8,261] 0,489		1,750 [0,360; 8,516] 0,488	-0,864 [-3,088; 1,359] 0,446
	ROW	4 / 205 (2,0 %)	1 / 101 (1,0 %)	1,971 [0,223; 17,404] 0,542		1,990 [0,220; 18,039] 0,541	-0,961 [-3,685; 1,763] 0,489
Rasse	Weiss	16 / 548 (2,9 %)	4 / 264 (1,5 %)	1,927 [0,651; 5,707] 0,236	n.a.	1,955 [0,647; 5,906] 0,235	-1,405 [-3,466; 0,657] 0,182

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
	Schwarz	1 / 130 (0,8 %)	1 / 75 (1,3 %)	0,577 [0,037; 9,090] 0,696		0,574 [0,035; 9,307] 0,696	0,564 [-2,453; 3,581] 0,714
	Andere	0 / 29 (0,0 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	2 / 90 (2,2 %)	0 / 38 (0,0 %)	n.a.	0,980	n.a.	n.a.
	Nicht-Hispanisch o. Latino	15 / 617 (2,4 %)	5 / 310 (1,6 %)	1,507 [0,553; 4,109] 0,423		1,520 [0,547; 4,221] 0,422	-0,818 [-2,692; 1,056] 0,392
Begleit-Medikation	Ja	7 / 380 (1,8 %)	4 / 188 (2,1 %)	0,866 [0,257; 2,921] 0,816	0,152	0,863 [0,250; 2,986] 0,816	0,286 [-2,206; 2,777] 0,822
	Nein	10 / 327 (3,1 %)	1 / 160 (0,6 %)	4,893 [0,632; 37,891] 0,128		5,016 [0,636; 39,528] 0,126	-2,433 [-4,690; -0,176] 0,035

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 1.055 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-256: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen (SUE)> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	19 / 510 (3,7 %)	7 / 242 (2,9 %)	1,288 [0,549; 3,022] 0,561	0,302	1,299 [0,539; 3,133] 0,560	-0,833 [-3,553; 1,887] 0,548
	≥ 65 Jahre	7 / 197 (3,6 %)	6 / 106 (5,7 %)	0,628 [0,216; 1,820] 0,391		0,614 [0,201; 1,876] 0,392	2,107 [-3,131; 7,346] 0,430
Geschlecht	Männlich	15 / 394 (3,8 %)	6 / 219 (2,7 %)	1,390 [0,547; 3,530] 0,489	0,254	1,405 [0,537; 3,675] 0,488	-1,067 [-3,986; 1,851] 0,473
	Weiblich	11 / 313 (3,5 %)	7 / 129 (5,4 %)	0,648 [0,257; 1,634] 0,357		0,635 [0,240; 1,676] 0,359	1,912 [-2,613; 6,437] 0,408
Dialysetyp	HD	19 / 650 (2,9 %)	12 / 319 (3,8 %)	0,777 [0,382; 1,581] 0,486	0,160	0,770 [0,369; 1,607] 0,487	0,839 [-1,663; 3,340] 0,511
	PD	7 / 57 (12,3 %)	1 / 29 (3,4 %)	3,561 [0,460; 27,583] 0,224		3,920 [0,459; 33,510] 0,212	-8,832 [-20,166; 2,501] 0,127
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	13 / 264 (4,9 %)	4 / 137 (2,9 %)	1,687 [0,561; 5,074] 0,352	0,202	1,722 [0,551; 5,386] 0,350	-2,005 [-5,923; 1,914] 0,316
	Nein	13 / 443 (2,9 %)	9 / 211 (4,3 %)	0,688 [0,299; 1,584] 0,379		0,679 [0,285; 1,613] 0,380	1,331 [-1,880; 4,542] 0,417
Region	EU	8 / 159 (5,0 %)	2 / 77 (2,6 %)	1,937 [0,421; 8,905] 0,396	0,395	1,987 [0,412; 9,588] 0,393	-2,434 [-7,445; 2,577] 0,341
	USA	12 / 343 (3,5 %)	9 / 170 (5,3 %)	0,661 [0,284; 1,538] 0,336		0,649 [0,268; 1,571] 0,337	1,796 [-2,190; 5,781] 0,377
	ROW	6 / 205 (2,9 %)	2 / 101 (2,0 %)	1,478 [0,304; 7,194] 0,628		1,492 [0,296; 7,529] 0,628	-0,947 [-4,554; 2,661] 0,607
Rasse	Weiss	23 / 548 (4,2 %)	8 / 264 (3,0 %)	1,385 [0,628; 3,055]	n.a.	1,402 [0,619; 3,177]	-1,167 [-3,878; 1,545]

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
				0,420		0,418	0,399
	Schwarz	3 / 130 (2,3 %)	5 / 75 (6,7 %)	0,346 [0,085; 1,408] 0,138		0,331 [0,077; 1,425] 0,138	4,359 [-2,041; 10,759] 0,182
	Andere	0 / 29 (0,0 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	19 / 540 (3,5 %)	11 / 277 (4,0 %)	0,886 [0,428; 1,835] 0,745	0,551	0,882 [0,414; 1,880] 0,745	0,453 [-2,378; 3,283] 0,754
	Nein	7 / 167 (4,2 %)	2 / 71 (2,8 %)	1,488 [0,317; 6,988] 0,615		1,509 [0,306; 7,451] 0,613	-1,375 [-6,363; 3,614] 0,589

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 1.055 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

4.3.1.3.2.4.12 <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Blutungen> – RCT

Tabelle 4-257: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Blutungen> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	0 / 45 (0,0 %)	0 / 16 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	≥ 65 Jahre	0 / 31 (0,0 %)	0 / 10 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	0 / 46 (0,0 %)	0 / 15 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Weiblich	0 / 30 (0,0 %)	0 / 11 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Region	EU	0 / 67 (0,0 %)	0 / 22 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	USA	0 / 9 (0,0 %)	0 / 4 (0,0 %9	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	0 / 72 (0,0 %)	0 / 25 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Schwarz	0 / 2 (0,0 %)	0 / 0 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 2 (0,0 %)	0 / 1 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	0 / 36 (0,0 %)	0 / 17 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Nein	0 / 40 (0,0 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

Gastrointestinale Blutungen: Definition auf der Basis der „preferred terms" unter Verwendung von adaptierten SMQ Gruppen.
In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
SAF = Safety Set KI = Konfidenzintervall Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 102 Patienten. Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-258:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Blutungen> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	6 / 510 (1,2 %)	1 / 242 (0,4 %)	2,847 [0,345; 23,518] 0,331	0,085	2,869 [0,343; 23,964] 0,330	-0,763 [-2,005; 0,479] 0,228
	≥ 65 Jahre	2 / 197 (1,0 %)	4 / 106 (3,8 %)	0,269 [0,050; 1,445] 0,126		0,262 [0,047; 1,452] 0,125	2,758 [-1,198; 6,715] 0,172
Geschlecht	Männlich	7 / 394 (1,8 %)	2 / 219 (0,9 %)	1,945 [0,408; 9,284] 0,404	0,058	1,963 [0,404; 9,530] 0,403	-0,863 [-2,689; 0,963] 0,354
	Weiblich	1 / 313 (0,3 %)	3 / 129 (2,3 %)	0,137 [0,014; 1,308] 0,084		0,135 [0,014; 1,306] 0,084	2,006 [-0,699; 4,711] 0,146
Dialysetyp	HD	7 / 650 (1,1 %)	5 / 319 (1,6 %)	0,687 [0,220; 2,148] 0,519	0,977	0,684 [0,215; 2,171] 0,519	0,490 [-1,098; 2,079] 0,545
	PD	1 / 57 (1,8 %)	0 / 29 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	1 / 264 (0,4 %)	4 / 137 (2,9 %)	0,130 [0,015; 1,149] 0,067	0,034	0,126 [0,014; 1,142] 0,066	2,541 [-0,415; 5,497] 0,092
	Nein	7 / 443 (1,6 %)	1 / 211 (0,5 %)	3,334 [0,413; 26,925] 0,259		3,372 [0,412; 27,581] 0,257	-1,106 [-2,601; 0,388] 0,147
Region	EU	2 / 159 (1,3 %)	1 / 77 (1,3 %)	0,969 [0,089; 10,517] 0,979	0,721	0,968 [0,086; 10,845] 0,979	0,041 [-3,044; 3,126] 0,979
	USA	3 / 343 (0,9 %)	3 / 170 (1,8 %)	0,496 [0,101; 2,430] 0,387		0,491 [0,098; 2,460] 0,387	0,890 [-1,339; 3,119] 0,434
	ROW	3 / 205 (1,5 %)	1 / 101 (1,0 %)	1,478 [0,156; 14,032] 0,734		1,485 [0,153; 14,459] 0,733	-0,473 [-3,024; 2,078] 0,716
Rasse	Weiss	6 / 548 (1,1 %)	3 / 264 (1,1 %)	0,964 [0,243; 3,823] 0,958	0,745	0,963 [0,239; 3,881] 0,958	0,041 [-1,514; 1,597] 0,958

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
	Schwarz	1 / 130 (0,8 %)	1 / 75 (1,3 %)	0,577 [0,037; 9,090] 0,696		0,574 [0,035; 9,307] 0,696	0,564 [-2,453; 3,581] 0,714
	Andere	1 / 29 (3,4 %)	1 / 9 (11,1 %)	0,310 [0,022; 4,477] 0,390		0,286 [0,016; 5,095] 0,394	7,663 [-15,139; 30,465] 0,510
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	0 / 90 (0,0 %)	0 / 38 (0,0 %)	n.a.	1,000	n.a.	n.a.
	Nicht-Hispanisch o. Latino	8 / 617 (1,3 %)	5 / 310 (1,6 %)	0,804 [0,265; 2,437] 0,700		0,801 [0,260; 2,470] 0,700	0,316 [-1,359; 1,991] 0,711
Begleit-medikation	Ja	5 / 380 (1,3 %)	4 / 188 (2,1 %)	0,618 [0,168; 2,276] 0,470	0,514	0,613 [0,163; 2,311] 0,470	0,812 [-1,571; 3,195] 0,504
	Nein	3 / 327 (0,9 %)	1 / 160 (0,6 %)	1,468 [0,154; 14,000] 0,739		1,472 [0,152; 14,266] 0,739	-0,292 [-1,898; 1,313] 0,721

Gastrointestinale Blutungen: Definition auf der Basis der „preferred terms" unter Verwendung von adaptierten SMQ Gruppen.

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar

vs. = versus

RR = relatives Risiko

OR = Odds Ratio

ARR = Absolute Risikoreduktion

SAF = Safety Set

KI = Konfidenzintervall

Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 1.055 Patienten.

Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-259:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Blutungen> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	8 / 510 (1,6 %)	2 / 242 (0,8 %)	1,898 [0,406; 8,871] 0,415	0,032	1,912 [0,403; 9,074] 0,414	-0,742 [-2,321; 0,837] 0,357
	≥ 65 Jahre	4 / 197 (2,0 %)	9 / 106 (8,5 %)	0,239 [0,075; 0,758] 0,015		0,223 [0,067; 0,744] 0,015	6,460 [0,567; 12,353] 0,032
Geschlecht	Männlich	9 / 394 (2,3 %)	5 / 219 (2,3 %)	1,001 [0,340; 2,948] 0,999	0,076	1,001 [0,331; 3,024] 0,999	-0,001 [-2,498; 2,495] 0,999
	Weiblich	3 / 313 (1,0 %)	6 / 129 (4,7 %)	0,206 [0,052; 0,811] 0,024		0,198 [0,049; 0,806] 0,024	3,693 [-0,184; 7,569] 0,062
Dialysetyp	HD	10 / 650 (1,5 %)	11 / 319 (3,4 %)	0,446 [0,191; 1,039] 0,061	0,968	0,438 [0,184; 1,041] 0,062	1,910 [-0,340; 4,160] 0,096
	PD	2 / 57 (3,5 %)	0 / 29 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	3 / 264 (1,1 %)	8 / 137 (5,8 %)	0,195 [0,052; 0,722] 0,014	0,033	0,185 [0,048; 0,710] 0,014	4,703 [0,457; 8,949] 0,030
	Nein	9 / 443 (2,0 %)	3 / 211 (1,4 %)	1,429 [0,391; 5,224] 0,589		1,438 [0,385; 5,366] 0,589	-0,610 [-2,696; 1,476] 0,567
Region	EU	3 / 159 (1,9 %)	1 / 77 (1,3 %)	1,453 [0,154; 13,739] 0,745	0,296	1,462 [0,150; 14,285] 0,744	-0,588 [-3,910; 2,734] 0,729
	USA	6 / 343 (1,7 %)	9 / 170 (5,3 %)	0,330 [0,120; 0,913] 0,033		0,318 [0,111; 0,910] 0,033	3,545 [-0,186; 7,276] 0,063
	ROW	3 / 205 (1,5 %)	1 / 101 (1,0 %)	1,478 [0,156; 14,032] 0,734		1,485 [0,153; 14,459] 0,733	-0,473 [-3,024; 2,078] 0,716
Rasse	Weiss	8 / 548 (1,5 %)	6 / 264 (2,3 %)	0,642 [0,225; 1,832] 0,408	0,719	0,637 [0,219; 1,855] 0,408	0,813 [-1,268; 2,894] 0,444

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
	Schwarz	2 / 130 (1,5 %)	4 / 75 (5,3 %)	0,288 [0,054; 1,538] 0,145		0,277 [0,050; 1,552] 0,144	3,795 [-1,850; 9,440] 0,188
	Andere	2 / 29 (6,9 %)	1 / 9 (11,1 %)	0,621 [0,063; 6,074] 0,682		0,593 [0,047; 7,415] 0,685	4,215 [-19,568; 27,997] 0,728
Begleit-medikation	Ja	10 / 540 (1,9 %)	9 / 277 (3,2 %)	0,570 [0,234; 1,386] 0,215	0,791	0,562 [0,226; 1,399] 0,216	1,397 [-1,016; 3,810] 0,256
	Nein	2 / 167 (1,2 %)	2 / 71 (2,8 %)	0,425 [0,061; 2,959] 0,388		0,418 [0,058; 3,029] 0,388	1,619 [-2,623; 5,861] 0,454

Gastrointestinale Blutungen: Definition auf der Basis der „preferred terms" unter Verwendung von adaptierten SMQ Gruppen.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 1.055 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

4.3.1.3.2.4.13 <Endpunkt Patienten mit Hyperkaliämie> – RCT

Tabelle 4-260:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hyperkaliämie> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	0 / 45 (0,0 %)	0 / 16 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	≥ 65 Jahre	0 / 31 (0,0 %)	0 / 10 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	0 / 46 (0,0 %)	0 / 15 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Weiblich	0 / 30 (0,0 %)	0 / 11 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Region	EU	0 / 67 (0,0 %)	0 / 22 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	USA	0 / 9 (0,0 5)	0 / 4 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	0 / 72 (0,0 %)	0 / 25 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Schwarz	0 / 2 (0,0 %)	0 / 0 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 2 (0,0 %)	0 / 1 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	0 / 36 (0,0 %)	0 / 17 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	nein	0 / 40 (0,0 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt. n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar vs. = versus RR = relatives Risiko OR = Odds Ratio ARR = Absolute Risikoreduktion SAF = Safety Set KI = Konfidenzintervall Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 102 Patienten. Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-261: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hyperkaliämie> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	21 / 510 (4,1 %)	11 / 242 (4,5 %)	0,906 [0,444; 1,849] 0,786	0,671	0,902 [0,428; 1,902] 0,786	0,428 [-2,784; 3,640] 0,794
	≥ 65 Jahre	7 / 197 (3,6 %)	3 / 106 (2,8 %)	1,255 [0,331; 4,755] 0,738		1,265 [0,320; 4,996] 0,737	-0,723 [-4,869; 3,422] 0,732
Geschlecht	Männlich	14 / 394 (3,6 %)	8 / 219 (3,7 %)	0,973 [0,415; 2,282] 0,949	0,985	0,972 [0,401; 2,354] 0,949	0,100 [-3,042; 3,242] 0,950
	Weiblich	14 / 313 (4,5 %)	6 / 129 (4,7 %)	0,962 [0,378; 2,447] 0,935		0,960 [0,361; 2,555] 0,935	0,178 [-4,219; 4,576] 0,937
Dialysetyp	HD	28 / 650 (4,3 %)	13 / 319 (4,1 %)	1,057 [0,555; 2,013] 0,866	0,977	1,060 [0,541; 2,075] 0,866	-0,232 [-2,963; 2,498] 0,867
	PD	0 / 57 (0,0 %)	1 / 29 (3,4 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	13 / 264 (4,9 %)	5 / 137 (3,6 %)	1,349 [0,491; 3,706] 0,561	0,422	1,367 [0,477; 3,918] 0,560	-1,275 [-5,446; 2,897] 0,549
	Nein	15 / 443 (3,4 %)	9 / 211 (4,3 %)	0,794 [0,353; 1,784] 0,576		0,787 [0,339; 1,828] 0,577	0,879 [-2,392; 4,151] 0,598
Region	EU	5 / 159 (3,1 %)	2 / 77 (2,6 %)	1,211 [0,240; 6,100] 0,817	0,257	1,218 [0,231; 6,422] 0,817	-0,547 [-5,081; 3,987] 0,813
	USA	16 / 343 (4,7 %)	5 / 170 (2,9 %)	1,586 [0,591; 4,256] 0,360		1,615 [0,581; 4,484] 0,358	-1,724 [-5,169; 1,722] 0,327
	ROW	7 / 205 (3,4 %)	7 / 101 (6,9 %)	0,493 [0,178; 1,367] 0,174		0,475 [0,162; 1,392] 0,175	3,516 [-2,207; 9,240] 0,229
Rasse	Weiss	23 / 548 (4,2 %)	14 / 264 (5,3 %)	0,791 [0,414; 1,513] 0,479	0,999	0,782 [0,396; 1,546] 0,480	1,106 [-2,159; 4,371] 0,507

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
	Schwarz	3 / 130 (2,3 %)	0 / 75 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	2 / 29 (6,9 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	7 / 90 (7,8 %)	3 / 38 (7,9 %)	0,985 [0,269; 3,609] 0,982	0,974	0,984 [0,240; 4,026] 0,982	0,117 [-10,513; 10,747] 0,983
	Nicht-Hispanisch o. Latino	21 / 617 (3,4 %)	11 / 310 (3,5 %)	0,959 [0,468; 1,964] 0,909		0,958 [0,456; 2,013] 0,909	0,145 [-2,408; 2,697] 0,911
Begleit-medikation	Ja	12 / 380 (3,2 %)	6 / 188 (3,2 %)	0,989 [0,377; 2,595] 0,983	0,986	0,989 [0,365; 2,678] 0,983	0,034 [-3,083; 3,150] 0,983
	Nein	16 / 327 (4,9 %)	8 / 160 (5,0 %)	0,979 [0,428; 2,238] 0,959		0,977 [0,409; 2,335] 0,959	0,107 [-4,106; 4,320] 0,960

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 1.055 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-262: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hyperkaliämie> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	32 / 510 (6,3 %)	22 / 242 (9,1 %)	0,690 [0,410; 1,162] 0,163	0,775	0,669 [0,380; 1,179] 0,165	2,816 [-1,560; 7,193] 0,207
	≥ 65 Jahre	9 / 197 (4,6 %)	6 / 106 (5,7 %)	0,807 [0,295; 2,206] 0,676		0,798 [0,276; 2,305] 0,677	1,092 [-4,332; 6,516] 0,693
Geschlecht	Männlich	23 / 394 (5,8 %)	15 / 219 (6,8 %)	0,852 [0,454; 1,599] 0,619	0,393	0,843 [0,430; 1,652] 0,619	1,012 [-3,196; 5,220] 0,637
	Weiblich	18 / 313 (5,8 %)	13 / 129 (10,1 %)	0,571 [0,288; 1,130] 0,108		0,544 [0,258; 1,147] 0,110	4,327 [-1,762; 10,415] 0,164
Dialysetyp	HD	40 / 650 (6,2 %)	27 / 319 (8,5 %)	0,727 [0,455; 1,163] 0,183	0,810	0,709 [0,427; 1,178] 0,185	2,310 [-1,409; 6,029] 0,223
	PD	1 / 57 (1,8 %)	1 / 29 (3,4 %)	0,509 [0,033; 7,844] 0,628		0,500 [0,030; 8,294] 0,629	1,694 [-5,889; 9,277] 0,662
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	19 / 264 (7,2 %)	14 / 137 (10,2 %)	0,704 [0,364; 1,361] 0,297	0,881	0,681 [0,330; 1,405] 0,299	3,022 [-3,233; 9,277] 0,344
	Nein	22 / 443 (5,0 %)	14 / 211 (6,6 %)	0,748 [0,391; 1,433] 0,382		0,735 [0,368; 1,468] 0,383	1,669 [-2,379; 5,717] 0,419
Region	EU	9 / 159 (5,7 %)	4 / 77 (5,2 %)	1,090 [0,346; 3,427] 0,883	0,542	1,095 [0,326; 3,674] 0,883	-0,466 [-6,758; 5,827] 0,885
	USA	23 / 343 (6,7 %)	15 / 170 (8,8 %)	0,760 [0,407; 1,418] 0,389		0,743 [0,377; 1,463] 0,390	2,118 [-3,121; 7,357] 0,428
	ROW	9 / 205 (4,4 %)	9 / 101 (8,9 %)	0,493 [0,202; 1,203] 0,120		0,469 [0,180; 1,222] 0,121	4,521 [-1,969; 11,011] 0,172
Rasse	Weiss	32 / 548 (5,8 %)	23 / 264 (8,7 %)	0,670 [0,400; 1,122]	0,998	0,650 [0,372; 1,134]	2,873 [-1,222; 6,968]

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
				0,128		0,129	0,169
	Schwarz	6 / 130 (4,6 %)	5 / 75 (6,7 %)	0,692 [0,219; 2,191] 0,532		0,677 [0,200; 2,300] 0,532	2,051 [-4,861; 8,964] 0 [561
	Andere	3 / 29 (10,3 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	36 / 540 (6,7 %)	26 / 277 (9,4 %)	0,710 [0,438; 1,151] 0,165	0,626	0,690 [0,407; 1,168] 0,167	2,720 [-1,495; 6,934] 0,206
	Nein	5 / 167 (3,0 %)	2 / 71 (2,8 %)	1,063 [0,211; 5,350] 0,941		1,065 [0,202; 5,622] 0,941	-0,177 [-4,881; 4,527] 0,941

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 1.055 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

4.3.1.3.2.4.14 <Endpunkt Patienten mit Anämie> – RCT

Tabelle 4-263:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Anämie> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	1 / 45 (2,2 %)	0 / 16 (0,0 %)	n.a.	0,997	n.a.	n.a.
	≥ 65 Jahre	2 / 31 (6,5 %)	0 / 10 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	3 / 46 (6,5 %)	0 / 15 (0,0 %)	n.a.	0,977	n.a.	n.a.
	Weiblich	0 / 30 (0,0 %)	0 / 11 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Region	EU	2 / 67 (3,0 %)	0 / 22 (0,0 %)	n.a.	0,998	n.a.	n.a.
	USA	1 / 9 (11,1 %)	0 / 4 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	3 / 72 (4,2 %)	0 / 25 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Schwarz	0 / 2 (0,0 %)	0 / 0 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 2 (0,0 %)	0 / 1 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	1 / 36 (2,8 %)	0 / 17 (0,0 %)	n.a.	0,999	n.a.	n.a.
	Nein	2 / 40 (5,0 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt. n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar vs. = versus RR = relatives Risiko OR = Odds Ratio ARR = Absolute Risikoreduktion SAF = Safety Set KI = Konfidenzintervall Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 102 Patienten. Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-264:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Anämie (SUE)> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	0 / 45 (0,0 %)	0 / 16 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	≥ 65 Jahre	0 / 31 (0,0 %)	0 / 10 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	0 / 46 (0,0 %)	0 / 15 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Weiblich	0 / 30 (0,0 %)	0 / 11 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Region	EU	0 / 67 (0,0 %)	0 / 22 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	USA	0 / 9 (0,0 %)	0 / 4 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	0 / 72 (0,0 %)	0 / 25 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Schwarz	0 / 2 (0,0 %)	0 / 0 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 2 (0,0 %)	0 / 1 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	0 / 36 (0,0 %)	0 / 17 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Nein	0 / 40 (0,0 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt. n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar vs. = versus RR = relatives Risiko OR = Odds Ratio ARR = Absolute Risikoreduktion SAF = Safety Set KI = Konfidenzintervall Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 102 Patienten. Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-265:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Anämie> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	16 / 510 (3,1 %)	11 / 242 (4,5 %)	0,690 [0,325; 1,464] 0,334	0,264	0,680 [0,311; 1,489] 0,335	1,408 [-1,687; 4,503] 0,373
	≥ 65 Jahre	4 / 197 (2,0 %)	7 / 106 (6,6 %)	0,307 [0,092; 1,027] 0,055		0,293 [0,084; 1,025] 0,055	4,573 [-0,708; 9,855] 0,090
Geschlecht	Männlich	12 / 394 (3,0 %)	11 / 219 (5,0 %)	0,606 [0,272; 1,351] 0,221	0,700	0,594 [0,258; 1,370] 0,222	1,977 [-1,455; 5,409] 0,259
	Weiblich	8 / 313 (2,6 %)	7 / 129 (5,4 %)	0,471 [0,174; 1,272] 0,137		0,457 [0,162; 1,288] 0,139	2,870 [-1,522; 7,263] 0,200
Dialysetyp	HD	19 / 650 (2,9 %)	17 / 319 (5,3 %)	0,549 [0,289; 1,041] 0,066	0,964	0,535 [0,274; 1,044] 0,067	2,406 [-0,448; 5,260] 0,098
	PD	1 / 57 (1,8 %)	1 / 29 (3,4 %)	0,509 [0,033; 7,844] 0,628		0,500 [0,030; 8,294] 0,629	1,694 [-5,889; 9,277] 0,662
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	5 / 264 (1,9 %)	7 / 137 (5,1 %)	0,371 [0,120; 1,146] 0,085	0,425	0,359 [0,112; 1,151] 0,085	3,216 [-0,918; 7,349] 0,127
	Nein	15 / 443 (3,4 %)	11 / 211 (5,2 %)	0,649 [0,304; 1,390] 0,266		0,637 [0,287; 1,412] 0,267	1,827 [-1,698; 5,353] 0,310
Region	EU	2 / 159 (1,3 %)	3 / 77 (3,9 %)	0,323 [0,055; 1,892] 0,210	0,264	0,314 [0,051; 1,921] 0,210	2,638 [-2,103; 7,379] 0,275
	USA	6 / 343 (1,7 %)	9 / 170 (5,3 %)	0,330 [0,120; 0,913] 0,033		0,318 [0,111; 0,910] 0,033	3,545 [-0,186; 7,276] 0,063
	ROW	12 / 205 (5,9 %)	6 / 101 (5,9 %)	0,985 [0,381; 2,549] 0,976		0,984 [0,358; 2,704] 0,976	0,087 [-5,706; 5,880] 0,977

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Rasse	Weiss	18 / 548 (3,3 %)	13 / 264 (4,9 %)	0,667 [0,332; 1,341] 0,256	n.a.	0,656 [0,316; 1,359] 0,257	1,640 [-1,437; 4,717] 0,296
	Schwarz	2 / 130 (1,5 %)	5 / 75 (6,7 %)	0,231 [0,046; 1,160] 0,075		0,219 [0,041; 1,157] 0,074	5,128 [-1,092; 11,349] 0,106
	Andere	0 / 29 (0,0 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	1 / 90 (1,1 %)	3 / 38 (7,9 %)	0,141 [0,015; 1,310] 0,085	0,202	0,131 [0,013; 1,303] 0,083	6,784 [-2,412; 15,979] 0,148
	Nicht-Hispanisch o. Latino	19 / 617 (3,1 %)	15 / 310 (4,8 %)	0,636 [0,328; 1,235] 0,182		0,625 [0,313; 1,247] 0,182	1,759 [-1,054; 4,572] 0,220
Begleit-medikation	Ja	7 / 380 (1,8 %)	9 / 188 (4,8 %)	0,385 [0,146; 1,017] 0,054	0,360	0,373 [0,137; 1,018] 0,054	2,945 [-0,467; 6,357] 0,091
	Nein	13 / 327 (4,0 %)	9 / 160 (5,6 %)	0,707 [0,309; 1,619] 0,412		0,695 [0,290; 1,661] 0,413	1,649 [-2,614; 5,913] 0,448

In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 1.055 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-266:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Anämie (SUE)> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	1 / 510 (0,2 %)	3 / 242 (1,2 %)	0,158 [0,017; 1,513] 0,109	0,970	0,157 [0,016; 1,513] 0,109	1,044 [-0,411; 2,498] 0,160
	≥ 65 Jahre	1 / 197 (0,5 %)	0 / 106 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	1 / 394 (0,3 %)	3 / 219 (1,4 %)	0,185 [0,019; 1,770] 0,143	0,969	0,183 [0,019; 1,772] 0,143	1,116 [-0,512; 2,744] 0,179
	Weiblich	1 / 313 (0,3 %)	0 / 129 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Dialysetyp	HD	2 / 650 (0,3 %)	3 / 319 (0,9 %)	0,327 [0,055; 1,948] 0,220	n.a.	0,325 [0,054; 1,955] 0,220	0,633 [-0,514; 1,779] 0,279
	PD	0 / 57 (0,0 %)	0 / 29 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	0 / 264 (0,0 %)	3 / 137 (2,2 %)	n.a.	0,957	n.a.	n.a.
	Nein	2 / 443 (0,5 %)	0 / 211 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Region	EU	1 / 159 (0,6 %)	1 / 77 (1,3 %)	0,484 [0,031; 7,639] 0,606	0,998	0,481 [0,030; 7,794] 0,607	0,670 [-2,158; 3,498] 0,643
	USA	0 / 343 (0,0 %)	2 / 170 (1,2 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	ROW	1 / 205 (0,5 %)	0 / 101 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	2 / 548 (0,4 %)	3 / 264 (1,1 %)	0,321 [0,054; 1,911] 0,212	n.a.	0,319 [0,053; 1,919] 0,212	0,771 [-0,610; 2,153] 0,274
	Schwarz	0 / 130 (0,0 %)	0 / 75 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 29 (0,0 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Ethnizität	Hispanisch	0 / 90 (0,0 %)	2 / 38 (5,3 %)	n.a.	0,976	n.a.	n.a.

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
	o. Latino						
	Nicht-Hispanisch o. Latino	2 / 617 (0,3 %)	1 / 310 (0,3 %)	1,005 [0,091; 11,039] 0,997		1,005 [0,091; 11,125] 0,997	-0,002 [-0,777; 0,774] 0,997
Begleit-medikation	Ja	0 / 380 (0,0 %)	2 / 188 (1,1 %)	n.a.	0,966	n.a.	n.a.
	Nein	2 / 327 (0,6 %)	1 / 160 (0,6 %)	0,979 [0,089; 10,712] 0,986		0,978 [0,088; 10,872] 0,986	0,013 [-1,476; 1,503] 0,986

In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 1.055 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-267:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Anämie> aus RCT PA-CL-05A/0B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	29 / 510 (5,7 %)	24 / 242 (9,9 %)	0,573 [0,341; 0,963] 0,036	0,471	0,548 [0,312; 0,963] 0,036	4,231 [-0,244; 8,706] 0,064
	≥ 65 Jahre	8 / 197 (4,1 %)	11 / 106 (10,4 %)	0,391 [0,162; 0,943] 0,037		0,366 [0,142; 0,939] 0,037	6,316 [-0,431; 13,064] 0,067
Geschlecht	Männlich	18 / 394 (4,6 %)	18 / 219 (8,2 %)	0,556 [0,295; 1,046] 0,069	0,644	0,535 [0,272; 1,050] 0,069	3,651 [-0,693; 7,995] 0,100
	Weiblich	19 / 313 (6,1 %)	17 / 129 (13,2 %)	0,461 [0,247; 0,857] 0,014		0,426 [0,214; 0,849] 0,015	7,108 [0,275; 13,941] 0,041
Dialysetyp	HD	36 / 650 (5,5 %)	32 / 319 (10,0 %)	0,552 [0,350; 0,872] 0,011	0,310	0,526 [0,320; 0,864] 0,011	4,493 [0,575; 8,411] 0,025
	PD	1 / 57 (1,8 %)	3 / 29 (10,3 %)	0,170 [0,018; 1,559] 0,117		0,155 [0,015; 1,560] 0,113	8,590 [-3,610; 20,791] 0,168
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	10 / 264 (3,8 %)	12 / 137 (8,8 %)	0,432 [0,192; 0,975] 0,043	0,629	0,410 [0,172; 0,975] 0,044	4,971 [-0,513; 10,455] 0,076
	Nein	27 / 443 (6,1 %)	23 / 211 (10,9 %)	0,559 [0,329; 0,951] 0,032		0,531 [0,296; 0,950] 0,033	4,806 [-0,207; 9,819] 0,060
Region	EU	4 / 159 (2,5 %)	4 / 77 (5,2 %)	0,484 [0,124; 1,885] 0,296	0,911	0,471 [0,115; 1,936] 0,296	2,679 [-2,977; 8,335] 0,353
	USA	15 / 343 (4,4 %)	16 / 170 (9,4 %)	0,465 [0,235; 0,917] 0,027		0,440 [0,212; 0,913] 0,028	5,039 [-0,077; 10,154] 0,054
	ROW	18 / 205 (8,8 %)	15 / 101 (14,9 %)	0,591 [0,311; 1,124] 0,109		0,552 [0,266; 1,147] 0,111	6,071 [-2,470; 14,611] 0,164

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Rasse	Weiss	34 / 548 (6,2 %)	27 / 264 (10,2 %)	0,607 [0,374; 0,984] 0,043	n.a.	0,581 [0,342; 0,985] 0,044	4,023 [-0,362; 8,408] 0,072
	Schwarz	3 / 130 (2,3 %)	8 / 75 (10,7 %)	0,216 [0,059; 0,791] 0,021		0,198 [0,051; 0,770] 0,019	8,359 [0,520; 16,198] 0,037
	Andere	0 / 29 (0,0 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	26 / 540 (4,8 %)	26 / 277 (9,4 %)	0,513 [0,304; 0,866] 0,013	0,992	0,488 [0,278; 0,858] 0,013	4,571 [0,517; 8,626] 0,027
	Nein	11 / 167 (6,6 %)	9 / 71 (12,7 %)	0,520 [0,225; 1,199] 0,125		0,486 [0,192; 1,230] 0,128	6,089 [-3,061; 15,240] 0,192

In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 1.055 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-268:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Anämie (SUE)> aus RCT PA-CL-05A/B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	2 / 510 (0,4 %)	4 / 242 (1,7 %)	0,237 [0,044; 1,286] 0,095	0,934	0,234 [0,043; 1,288] 0,095	1,261 [-0,448; 2,969] 0,148
	≥ 65 Jahre	1 / 197 (0,5 %)	2 / 106 (1,9 %)	0,269 [0,025; 2,933] 0,281		0,265 [0,024; 2,960] 0,281	1,379 [-1,419; 4,177] 0,334
Geschlecht	Männlich	1 / 394 (0,3 %)	4 / 219 (1,8 %)	0,139 [0,016; 1,236] 0,077	0,468	0,137 [0,015; 1,231] 0,076	1,573 [-0,285; 3,430] 0,097
	Weiblich	2 / 313 (0,6 %	2 / 129 (1,6 %)	0,412 [0,059; 2,895] 0,373		0,408 [0,057; 2,931] 0,373	0,911 [-1,413; 3,235] 0,442
Dialysetyp	HD	3 / 650 (0,5 %)	6 / 319 (1,9 %)	0,245 [0,062; 0,975] 0,046	n.a.	0,242 [0,060; 0,974] 0,046	1,419 [-0,174; 3,012] 0,081
	PD	0 / 57 (0,0 %)	0 / 29 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	1 / 264 (0,4 %)	5 / 137 (3,6 %)	0,104 [0,012; 0,880] 0,038	0,172	0,100 [0,012; 0,868] 0,037	3,271 [-0,013; 6,555] 0,051
	Nein	2 / 443 (0,5 %)	1 / 211 (0,5 %)	0,953 [0,087; 10,447] 0,968		0,952 [0,086; 10,562] 0,968	0,022 [-1,098; 1,142] 0,969
Region	EU	1 / 159 (0,6 %)	1 / 77 (1,3 %)	0,484 [0,031; 7,639] 0,606	0,670	0,481 [0,030; 7,794] 0,607	0,670 [-2,158; 3,498] 0,643
	USA	1 / 343 (0,3 %)	5 / 170 (2,9 %)	0,099 [0,012; 0,842] 0,034		0,096 [0,011; 0,833] 0,033	2,650 [0,009; 5,290] 0,049
	ROW	1 / 205 (0,5 %)	0 / 101 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	3 / 548 (0,5 %)	5 / 264 (1,9 %)	0,289 [0,070; 1,200] 0,088	n.a.	0,285 [0,068; 1,202] 0,087	1,346 [-0,425; 3,118] 0,136

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
	Schwarz	0 / 130 (0,0 %)	1 / 75 (1,3 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 29 (0,0 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	1 / 540 (0,2 %)	5 / 277 (1,8 %)	0,103 [0,012; 0,874] 0,037	0,197	0,101 [0,012; 0,868] 0,037	1,620 [-0,003; 3,243] 0,050
	Nein	2 / 167 (1,2 %)	1 / 71 (1,4 %)	0,850 [0,078; 9,227] 0,894		0,848 [0,076; 9,510] 0,894	0,211 [-3,010; 3,432] 0,898

In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 1.055 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

4.3.1.3.2.5 Weitere im CSR berichtete Subgruppenanalysen

Im ersten Teil der Studie PA-CL-05A/05B (PA-CL-05A) wurden im Rahmen eines ANCOVA Modells laut Studienbericht der Studie PA-CL-05A zusätzlich folgende Parameter untersucht:

- Serumphosphatspiegel zum Zeitpunkt der Baselinemessung <7.5mg/dL; ≥7.5mg/dL
- Vergangener Zeitraum seit der ersten Dialyse (Zeitraum über oder unter tatsächlichen medianen Zeitraum seit der ersten Dialyse)
- Vorherige Behandlung mit einem oder mehreren Phosphatbindern
- Hautpgrund für die terminale Niereinsuffizienz (Bluthochdruck, Diabetes, Andere)

Die Ergebnisse dieser zusätzlichen Subgruppenalysen sind hier wie im Studienbericht berichtet dargestellt. [Vifor Pharma 2012b] Es wurden keine Interaktionen der Merkmale „Vergangener Zeitraum seit der ersten Dialyse“, „Vorherige Behandlung mit einem oder mehreren Phosphatbindern“ oder „Hauptgrund für die terminale Niereninsuffizienz“ im Bezug auf die Veränderung des Serumphosphatspiegels in Woche 12 im Vergleich zu Baseline beobachtet (Abbildung 3, Abbildung 4, Abbildung 5). Im Studienbericht sind keine Ergebnisse für die entsprechenden Analysen mit dem Merkmal „Serumphosphatspiegel zum Zeitpunkt Baseline“ berichtet.

Protocol: PA-CL-05A, Vifor Pharma

Table 14.2.9.5. Interaction analysis: Secondary Efficacy Endpoint: ANCOVA Analysis of Serum Phosphorus Change From Baseline at Endpoint Week 12 (LOCF) with Time from first dialysis as Covariate. PPS (N=685)

Page 1 of 1

Statistics	N	p-value	LS Mean	SE	97,5% CI
ANCOVA model [1]					
N of subjects in the model	685				
Treatment		0.011			
Baseline serum phosphorus		<0.001			
Region		0.084			
Time from first dialysis		0.917			
Treatment*Time from first dialysis		0.287			
SI units (mmol/L)					
LS Means					
PA21			-0.71	0.02	
SevCa			-0.79	0.03	
Contrasts					
PA21 vs. SevCa			0.08	0.03	[-Inf; 0.15]
CV units (mg/dL)					
LS Means					
PA21			-2.19	0.06	
SevCa			-2.45	0.09	
Contrasts					
PA21 vs. SevCa			0.26	0.10	[-Inf; 0.46]

Abbreviations: ANCOVA = Analysis of Covariance; LOCF = Last Observation Carried Forward; LS Mean = Least-Square Mean; SE = Standard Error; CI = Confidence Interval; CV units= Conventional units; SI units = International System of units; PPS = Per Protocol Set.
[1] ANCOVA Model on endpoint results (LOCF). The covariance analysis on endpoint results has been conducted using PROC MIXED on a model including treatment, baseline serum phosphorus, region(US/EU/ROW), covariate and their interaction. Missing data at Week 12 is replaced using the last post-baseline evaluable measurement prior to Week 12 (LOCF rule).

Note: The non-inferiority margin was defined as 0.19 mmol/L (0.6 mg/dL).
Note: Contrasts are calculated as PA21 minus SevCa.
Source: Appendix 16.2.6.1.

Generation Date: 10OCT2012
Data cutoff date: 20JUN2012
Program name: \\cdm\PACL05AStat\Production\Programs\TFL\PACL05A_Tab_14_2_9; Programmer initials: ELP

Abbildung 3: Ergebnisse des Interaktionstests für das Merkmal „Vergangener Zeitraum seit der ersten Dialyse“ im Bezug auf den Serumphosphatspiegel (Woche 12)

Protocol: PA-CL-05A, Vifor Pharma

Table 14.2.9.6. Interaction analysis: Secondary Efficacy Endpoint: ANCOVA Analysis of Serum Phosphorus Change From Baseline at Endpoint Week 12 (LOCF) with Reason for ESRD as Covariate. PPS (N=685)

Page 1 of 1

Statistics	N	p-value	LS Mean	SE	97,5% CI
ANCOVA model [1]					
N of subjects in the model	685				
Treatment		0.026			
Baseline serum phosphorus		<0.001			
Region		0.112			
Reason for ESRD		0.585			
Treatment*Reason for ESRD		0.493			
SI units (mmol/L)					
LS Means					
PA21			-0.72	0.02	
SevCa			-0.80	0.03	
Contrasts					
PA21 vs. SevCa			0.08	0.04	[-Inf; 0.15]
CV units (mg/dL)					
LS Means					
PA21			-2.22	0.07	
SevCa			-2.46	0.09	
Contrasts					
PA21 vs. SevCa			0.24	0.11	[-Inf; 0.46]

Abbreviations: ANCOVA = Analysis of Covariance; LOCF = Last Observation Carried Forward; LS Mean = Least-Square Mean; SE = Standard Error; CI = Confidence Interval; CV units= Conventional units; SI units = International System of units; PPS = Per Protocol Set.
[1] ANCOVA Model on endpoint results (LOCF). The covariance analysis on endpoint results has been conducted using PROC MIXED on a model including treatment, baseline serum phosphorus, region(US/EU/ROW), covariate and their interaction. Missing data at Week 12 is replaced using the last post-baseline evaluable measurement prior to Week 12 (LOCF rule).

Note: The non-inferiority margin was defined as 0.19 mmol/L (0.6 mg/dL).
Note: Contrasts are calculated as PA21 minus SevCa.
Source: Appendix 16.2.6.1.

Generation Date: 10OCT2012
Data cutoff date: 20JUN2012
Program name: \\cdm\PACL05A$tat\Production\Programs\TFL\PACL05A_Tab_14_2_9; Programmer initials: ELP

Abbildung 4: Ergebnisse des Interaktionstests für das Merkmal „Grund für ESRD“ im Bezug auf den Serumphosphatspiegel (Woche 12)

Protocol: PA-CL-05A, Vifor Pharma

Table 14.2.9.7. Interaction analysis: Secondary Efficacy Endpoint: ANCOVA Analysis of Serum Phosphorus Change From Baseline at Endpoint Week 12 (LOCF) with Number of prior phosphate binders as Covariate. PPS (N=685)

Statistics	N	p-value	LS Mean	SE	97,5% CI
ANCOVA model [1]					
N of subjects in the model	673				
Treatment		0.245			
Baseline serum phosphorus		<0.001			
Region		0.028			
Number of prior phosphate binders		0.009			
Treatment*Number of prior phosphate binders		0.676			
SI units (mmol/L)					
LS Means					
PA21			-0.67	0.03	
SevCa			-0.73	0.04	
Contrasts					
PA21 vs. SevCa			0.06	0.05	[-Inf; 0.16]
CV units (mg/dL)					
LS Means					
PA21			-2.07	0.09	
SevCa			-2.25	0.13	
Contrasts					
PA21 vs. SevCa			0.19	0.16	[-Inf; 0.50]

Abbreviations: ANCOVA = Analysis of Covariance; LOCF = Last Observation Carried Forward; LS Mean = Least-Square Mean; SE = Standard Error; CI = Confidence Interval; CV units= Conventional units; SI units = International System of units; PPS = Per Protocol Set.
[1] ANCOVA Model on endpoint results (LOCF). The covariance analysis on endpoint results has been conducted using PROC MIXED on a model including treatment, baseline serum phosphorus, region(US/EU/ROW), covariate and their interaction. Missing data at Week 12 is replaced using the last post-baseline evaluable measurement prior to Week 12 (LOCF rule).

Note: The non-inferiority margin was defined as 0.19 mmol/L (0.6 mg/dL).
Note: Contrasts are calculated as PA21 minus SevCa.
Source: Appendix 16.2.6.1.

Generation Date: 10OCT2012
Data cutoff date: 20JUN2012
Program name: \\cdm\PACL05AStat\Production\Programs\TFL\PACL05A_Tab_14_2_9; Programmer initials: ELP

Abbildung 5: Ergebnisse des Interaktionstests für das Merkmal „Anzahl der vorherigen Phosphatbinder“ im Bezug auf den Serumphosphatspiegel (Woche 12)

4.3.1.3.3 <Endpunkt> – Teilpopulation (A2) RCT

4.3.1.3.3.1 <Mortalität> – RCT

4.3.1.3.3.1.1 <Endpunkt Gesamtmortalität> – RCT

Tabelle 4-269: Ergebnisse für <Endpunkt Gesamtmortalität> mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS**

Studien	PA21	Vergleichstherapie	PA21 vs. Vergleichstherapie		
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Studie gegen Sevelamer HCl					
PA-CL-03A[a,b]	0 / 39 (0,0 %)	0 / 16 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.
Studie gegen Sevelamerkarbonat					
PA-CL-05A[a,c]	9 / 526 (1,7 %)	5 / 250 (2,0 %)	0,856 [0,290; 2,526] 0,778	0,853 [0,283; 2,572] 0,778	0,289 [-1,790; 2,368] 0,785
PA-CL-05A/05B[a,c]	15 / 526 (2,9 %)	10 / 250 (4,0 %)	0,713 [0,325; 1,564] 0,399	0,705 [0,312; 1,591] 0,399	1,148 [-1,720; 4,017] 0,433

a: Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]
b: Auswertung FAS N = 55
c: Auswertung FAS N = 776
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
FAS = Full Analysis Set
KI = Konfidenzintervall
HCl = Hydrochlorid

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.

In der PA-CL-03A-Studie verstarb kein Patient in der Teilpopulation A2. In der Teilpopulation der Studie PA-CL-05A/05B verstarben 2,9 % der mit PA21 behandelten und 4,0 % der mit Sevelamerkarbonat behandelten Patienten. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant (p = 0,399). Die Ergebnisse von Teil 1 dieser Studie, PA-CL-05A, entsprechen den Ergebnissen der Gesamtstudie für die Teilpopulation A2, indem ein größerer Anteil mit Sevelamer behandelter Patienten innerhalb des Analysezeitraums verstarb (2,0 % vs. 1,7 % unter PA21) Auch hier war der Unterschied zwischen den beiden Gruppen jedoch nicht statistisch signifikant (p = 0,778).

4.3.1.3.3.2 <Morbidität> – RCT

4.3.1.3.3.2.1 <Endpunkt Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis> – RCT

Tabelle 4-270: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis, kardialen und vaskulären Störungen> mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS**

Studien	**PA21**	**Vergleichstherapie**	**PA21 vs. Vergleichstherapie**		
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert**	**Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert**	**Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert**
Studie gegen Sevelamer HCl PA-CL-03A[a,b]					
1. Kardiovaskuläres Ereignis (event)	1 / 39 (2,6 %)	0 / 16 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.
2a. Kardiale Störungen (disorder)	3 / 39 (7,7 %)	0 / 16 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.
2b. Vaskuläre Störungen (disorder)	2 / 39 (5,1 %)	3 / 16 (18,8 %)	0,274 [0,050; 1,485] 0,133	0,234 [0,035; 1,562] 0,134	13,622 [-8,754; 35,998] 0,628
Studie gegen Sevelamerkarbonat					
PA-CL-05A[a,c]					
1. Kardiovaskuläres Ereignis (event)	19 / 526 (3,6 %)	6 / 250 (2,4 %)	1,505 [0,609; 3,722] 0,376	1,524 [0,601; 3,864] 0,375	-1,212 [-3,727; 1,303] 0,345
2a. Kardiale Störungen (disorder)	53 / 526 (10,1 %)	23 / 250 (9,2 %)	1,095 [0,687; 1,745] 0,702	1,106 [0,661; 1,850] 0,701	-0,876 [-5,512; 3,760] 0,711
2b. Vaskuläre Störungen (disorder)	74 / 526 (14,1 %)	35 / 250 (14,0 %)	1,005 [0,692; 1,459] 0,980	1,006 [0,652; 1,552] 0,980	-0,068 [-5,706; 5,570] 0,981
PA-CL-05A/05B[a,c]					
1. Kardiovaskuläres	24 / 526 (4,6 %)	9 / 250 (3,6 %)	1,267 [0,598; 2,686]	1,280 [0,586; 2,796]	-0,963 [-3,940; 2,014]

Ereignis (event)			0,536	0,535	0,526
2a. Kardiale Störungen (disorder)	68 / 526 (12,9 %)	38 / 250 (15,2 %)	0,851 [0,589; 1,228] 0,388	0,828 [0,539; 1,272] 0,390	2,272 [-3,455; 7,999] 0,437
2b. Vaskuläre Störungen (disorder)	113 / 526 (21,5 %)	60 / 250 (24,0 %)	0,895 [0,680; 1,178] 0,429	0,866 [0,606; 1,238] 0,429	2,517 [-4,733; 9,767] 0,496

a: Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]
b: Auswertung FAS N = 55
c: Auswertung FAS N = 776
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
FAS = Full Analysis Set
KI = Konfidenzintervall
HCl = Hydrochlorid
In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten

In der Teilpopulation A2 der Studie PA-CL-03A ereignete sich bei keinem Patienten unter Sevelamer HCl und nur bei einem Patienten unter PA21 ein kardiovaskuläres Ereignis. Aufgrund der geringen Ereigniszahlen konnte keine statistische Analyse dieses Unterschieds durchgeführt werden. Mit 7,7 % traten bei einem größeren Anteil mit PA21 behandelter Patienten eine kardiale Störung auf als bei den mit Sevelamer behandelten Patienten (0,0 %). Bei den mit Sevelamer behandelten Patienten war der Anteil Patienten mit vaskulärer Störung hingegen grösser (18,8 % vs. 5,1 %). Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant (p = 0,133).

In der Teilpopulation A2 der Studie PA-CL-05/05B traten bei 4,6 % der PA21 Patienten ein kardiovaskuläres Ereignis. Der Anteil der Sevelamer Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis in Studie PA-CL-05A/05B belief sich auf 3,6 %. Dieser Unterschied war statistisch jedoch nicht signifikant. In dieser Studie war der Anteil mit Sevelamer behandelter Patienten grösser als der Anteil mit PA21 behandelter Patienten, die mit einer kardialen, bzw. einer vaskulären Störung diagnostiziert wurden (kardiale Störung: 15,2 % vs. 12,9 %; vaskuläre

Störung: 24,0 % vs. 21,5 %), wobei die Unterschiede in den Behandlungsgruppen jeweils nicht signifikant waren (p = 0,388 und 0,429, respektive).

Wird nur der erste Teil dieser Studie betrachtet, PA-CL-05A, so erlitt ein Anteil von 3,6 % der mit PA21 behandelten Patienten und 2,4 % der mit Sevelamer behandelten Patienten ein kardiovaskuläres Ereignis, wobei der Unterschied nicht signifikant war (p = 0,376). Auch der Anteil Patienten mit kardialen Störungen war hier bei den mit PA21 behandelten Patienten mit 10,1 % höher als bei den mit Sevelamer behandelten Patienten mit 9,2 %, wobei auch hier der Unterschied nicht signifikant war (p = 0,702). Der Anteil Patienten mit vaskulären Störungen war in beiden Behandlungsarmen in der Teilpopulation A2 im ersten Teil der Studie, PA-CL-05A, gleich verteilt (14,1 % für PA21 und 14,0 % für Sevelamer, p = 0,980).

4.3.1.3.3.2.2 <Endpunkt Patienten mit Störungen des Nervensystems> – RCT

Tabelle 4-271:Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Störungen des Nervensystems> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS**

Studien	PA21	Vergleichstherapie	PA21 vs. Vergleichstherapie		
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Studie gegen Sevelamer HCl					
PA-CL-03A[a,b]	2 / 39 (5,1 %)	1 / 16 (6,3 %)	0,821 [0,080; 8,424] 0,868	0,811 [0,068; 9,627] 0,868	1,122 [-13,040; 15,284] 0,877
Studie gegen Sevelamerkarbonat					
PA-CL-05A[a,c]	52 / 526 (9,9 %)	30 / 250 (12,0 %)	0,824 [0,539; 1,258] 0,370	0,805 [0,499; 1,296] 0,371	2,114 [-2,951; 7,180] 0,413
PA-CL-05A/05B[a,c]	79 / 526 (15,0 %)	41 / 250 (16,4 %)	0,916 [0,648; 1,294] 0,618	0,901 [0,597; 1,359] 0,619	1,381 [-4,633; 7,395] 0,653

a: Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]
b: Auswertung des FAS N = 98
c: Auswertung des FAS N = 776
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
FAS = Full Analysis Set
KI = Konfidenzintervall
HCl = Hydrochlorid
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten

In Studie PA-CL-03A wurde bei zwei Patienten unter PA21 (5,1 %) und bei einem Patienten (6,3 %) unter Sevelamer in der Teilpopulation A2 eine Störung des Nervensystems diagnostiziert. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant (p = 0,868). In der Gesamtstudie PA-CL-05A/05B war der Anteil mit Sevelamer behandelter Patienten der Teilpopulation A2, die eine Störung des Nervensystems erlitten grösser, als der entsprechende Anteil PA21 Patienten (15,0 %). Im ersten Teil dieser Studie, PA-CL-05A, war ebenfalls der Anteil Patienten, die in der Sevelamer Behandlungsgruppe mit einer Störung des Nervensystems diagnostiziert wurde mit 12,0 % grösser als der Anteil PA21 Patienten mit 9,9 %. Weder im ersten Teil der Studie, noch in der Gesamtstudie war dieser Unterschied jedoch signifikant (p = 0,370 bzw. 0,618, respektive).

4.3.1.3.3.2.3 <Endpunkt Patienten mit symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Fraktur> – RCT

Tabelle 4-272: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Fraktur> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS**

Studien	**PA21**	**Vergleichstherapie**	**PA21 vs. Vergleichstherapie**		
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert**	**Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert**	**Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert**
Studie gegen Sevelamer HCl					
PA-CL-03A[a,b]	0 / 39 (0,0 %)	0 / 16 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.
Studie gegen Sevelamerkarbonat					
PA-CL-05A[a,c]	5 / 526 (1,0 %)	4 / 250 (1,6 %)	0,594 [0,161; 2,193] 0,435	0,590 [0,157; 2,217] 0,435	0,649 [-1,126; 2,425] 0,473
PA-CL-05A/05B[a,c]	11 / 526 (2,1 %)	6 / 250 (2,4 %)	0,871 [0,326; 2,329] 0,784	0,869 [0,318; 2,376] 0,784	0,309 [-1,975; 2,592] 0,791

a: Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]
b: Auswertung FAS N = 55
c: Auswertung FAS N = 776
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
FAS = Full Analysis Set
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
KI = Konfidenzintervall
HCl = Hydrochlorid
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.

In der Teilpopulation A2 der Studie PA-CL-03A trat bei keinem Patienten eine symptomatische vertebrale und non-vertebrale Fraktur auf. In der Studie PA-CL-05A/05B war der Anteil der Patienten mit symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Fraktur in beiden Behandlungsarmen vergl eichbar (2,1 % vs. 2,4 %); der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war nicht statistisch signifikant (p = 0,784). Die Ergebnisse von Teil 1 dieser Studie, PA-CL-05A, waren vergleichbar. Hier trat bei 1,6 % der mit Sevelamer behandelten Patienten der Teilpoulation A2 eine symptomatische vertebrale und non-vertebrale Fraktur auf, bei den PA21 Patienten traf dies auf 1,0 % zu. Auch hier bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

4.3.1.3.3.2.4 <Endpunkt Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie> – RCT

Tabelle 4-273: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie> mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS**

	PA21	Vergleichstherapie	PA21 vs. Vergleichstherapie		
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert**	**Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert**	**Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert**
Studie gegen Sevelamer HCl PA-CL-03A[a,b]					
Hyperkalzämie[c]	3 / 39 (7,7 %)	1 / 16 (6,3 %)	1,231 [0,138; 10,965] 0,852	1,250 [0,120; 13,002] 0,852	-1,442 [-16,470; 13,585] 0,851
Hyperkalzämie[d]	4 / 39 (10,3 %)	2 / 16 (12,5 %)	0,821 [0,167; 4,042] 0,808	0,800 [0,131; 4,874] 0,809	2,244 [-17,785; 22,272] 0,826
Studie gegen Sevelamerkarbonat					
PA-CL-05A[a,e]					
Hyperkalzämie[c]	23 / 526 (4,4 %)	4 / 250 (1,6 %)	2,733 [0,955; 7,818] 0,061	2,812 [0,962; 8,220] 0,059	-2,773 [-5,150; -0,395] 0,022
Hyperkalzämie[f]	25 / 526 (4,8 %)	4 / 250 (1,6 %)	2,971 [1,045; 8,444] 0,041	3,069 [1,056; 8,915] 0,039	-3,153 [-5,588; -0,718] 0,011

	PA21	Vergleichstherapie	PA21 vs. Vergleichstherapie		
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert**	**Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert**	**Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert**
Anhaltende Hyperkalzämie[g]	4 / 526 (0,8 %)	2 / 250 (0,8 %)	0,951 [0,175; 5,155] 0,953	0,950 [0,173; 5,223] 0,953	0,040 [-1,296; 1,375] 0,954
PA-CL-05A/05B[a,e]					
Hyperkalzämie[c]	28 / 526 (5,3 %)	9 / 250 (3,6 %)	1,479 [0,708; 3,086] 0,297	1,506 [0,699; 3,241] 0,296	-1,723 [-4,792; 1,346] 0,271
Hyperkalzämie[f]	28 / 526 (5,3 %)	9 / 250 (3,6 %)	1,479 [0,708; 3,086] 0,297	1,506 [0,699; 3,241] 0,296	-1,723 [-4,792; 1,346] 0,271
Anhaltende Hyperkalzämie[g]	4 / 526 (0,8 %)	2 / 250 (0,8 %)	0,951 [0,175; 5,155] 0,953	0,950 [0,173; 5,223] 0,953	0,040 [-1,296; 1,375] 0,954

a: Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

b: Auswertung FAS N = 55

c: Hyperkalzämie: Definition auf der Basis der „preferred terms" unter Verwendung von adaptierten SMQ Gruppen

d: Hyperkalzämie: Serumkalziumspiegel während der Behandlungszeit > 2,5 mmol / L (> 10,0 mg / dL)

e: Auswertung FAS N = 776

f: Hyperkalzämie: Serumkalziumspiegel zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen Studienbeginn und Studienende > 2,75 mmol / L (> 11,0 mg / dL)

g: Anhaltende Hyperkalzämie: wenn zwei aufeinanderfolgende Proben einen Serumkalziumspiegel > 2,75 mmol / L (> 11,0 mg / dL) zeigen mit mindestens 6 Tage zwischen den beiden Proben lagen.

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten

vs. = versus

RR = relatives Risiko

OR = Odds Ratio

ARR = Absolute Risikoreduktion

FAS = Full Analysis Set

KI = Konfidenzintervall

HCl = Hydrochlorid

	PA21	Vergleichstherapie	PA21 vs. Vergleichstherapie		
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.					

Auswertung der Teilpopulation A2 (FAS)

Mit 7,7 % unter PA21 und 6,3 % unter Sevelamer HCl hatte ein vergleichbarer Anteil Patienten der Teilpopulation A2 der Studie PA-CL-03A eine Hyperkalzämie (Auswertung nach PT), wobei der Unterschied zwischen den beiden Gruppen statistisch nicht signifikant war (p = 0,852). Wurde die Hyperkalzämie anhand von Laborwerten diagnostiziert, so waren in der Teilpopulation unter Sevelamer HCl 12,5 % der Patienten betroffen, unter PA21 10,3 % der Patienten. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war jedoch auch bei dieser Definition statistisch nicht signifikant (p = 0,808).

In der Teilpopulation A2 der Studie PA-CL-05A/05B führte die Diagnostik der Hyperkalzämie anhand von PTs und anhand von Laborwerten zu denselben Ergebnissen. In beiden Fällen waren 5,3 % der mit PA21 behandelten Patienten von einer Hyperkalzämie betroffen und 3,6 % der mit Sevelamerkarbonat behandelten Patienten. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war statistisch nicht signifikant (p = 0,297). Eine anhaltende Hyperkalzämie trat in beiden Behandlungsgruppen gleich selten auf (0,8 %, p = 0,953).

Die Ergebnisse von Teil 1 dieser Studie, PA-CL-05A zeigen ein ähnliches Bild: Zu diesem Auswertungszeitpunkt waren weniger Patienten unter Sevelamer von einer Hyperkalzämie betroffen als Patienten unter PA21. Dabei spielte es keine Rolle, ob die Auswertung anhand von PTs oder anhand von Laborwerten erfolgte (PA21: 4,4 % und 4,8 %; Sevelamer: jeweils 1,6 %). Der beobachtete Unterschied ist für die Auswertung nach Laborkriterien auch statistisch signifikant (p = 0,041). Die Auswertung von Teil 1 der Studie zeigt, dass die Patienten mit anhaltender Hyperkalzämie bereits im ersten Teil der Studie diagnostiziert wurden und im zweiten Teil der Studie keine weiteren Fälle von Hyperkalzämie diagnostiziert wurden. In beiden Behandlungsarmen wurden gleich viele (0,8 %) Patienten mit anhaltender Hyperkalzämie diagnostiziert.

Tabelle 4-274: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie> mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

	PA21	Vergleichstherapie	PA21 vs. Vergleichstherapie		
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert**	**Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert**	**Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert**
Studie gegen Sevelamer HCl					
PA-CL-03A[a,b]					
Hyperkalzämie[c]	3 / 41 (7,3 %)	1 / 18 (5,6 %)	1,317 [0,147; 11,819] 0,806	1,342 [0,130; 13,854] 0,805	-1,762 [-15,441; 11,918] 0,801
Hyperkalzämie[d]	4 / 41 (9,8 %)	2 / 18 (11,1 %)	0,878 [0,177; 4,368] 0,874	0,865 [0,144; 5,210] 0,874	1,355 [-16,771; 19,481] 0,884
Studie gegen Sevelamerkarbonat					
PA-CL-05A[a,e]					
Hyperkalzämie[c]	23 / 537 (4,3 %)	4 / 251 (1,6 %)	2,688 [0,939; 7,689] 0,065	2,763 [0,945; 8,076] 0,063	-2,689 [-5,035; -0,344] 0,025
Hyperkalzämie[f]	25 / 537 (4,7 %)	4 / 251 (1,6 %)	2,921 [1,028; 8,305] 0,044	3,015 [1,038; 8,758] 0,043	-3,062 [-5,464; -0,660] 0,012
Anhaltende Hyperkalzämie[g]	4 / 537 (0,7 %)	2 / 251 (0,8 %)	0,935 [0,172; 5,070] 0,938	0,934 [0,170; 5,135] 0,938	0,052 [-1,272; 1,376] 0,939
PA-CL-05A/05B[a,e]					
Hyperkalzämie[c]	28 / 537 (5,2 %)	9 / 251 (3,6 %)	1,454 [0,697; 3,035] 0,319	1,479 [0,687; 3,183] 0,317	-1,628 [-4,665; 1,408] 0,293
Hyperkalzämie[f]	28 / 537 (5,2 %)	9 / 251 (3,6 %)	1,454 [0,697; 3,035] 0,319	1,479 [0,687; 3,183] 0,317	-1,628 [-4,665; 1,408] 0,293
Anhaltende Hyperkalzämie[g]	4 / 537 (0,7 %)	2 / 251 (0,8 %)	0,935 [0,172; 5,070] 0,938	0,934 [0,170; 5,135] 0,938	0,052 [-1,272; 1,376] 0,939

	PA21	Vergleichstherapie	PA21 vs. Vergleichstherapie		
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert

a: Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

b: Auswertung SAF N = 59

c: Hyperkalzämie: Definition auf der Basis der „preferred terms" unter Verwendung von adaptierten SMQ Gruppen

d: Hyperkalzämie basierend auf Laborkriterien während der Behandlungszeit.

e: Auswertung SAF N = 788

f: Hyperkalzämie basierend auf Laborkriterien zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen Studienbeginn und Studienende.

g: Anhaltende Hypo-/Hyperphosphatämie; Hyperkalzämie, wenn zwei aufeinanderfolgende Proben die Kriterien erfüllten und mindestens 6 Tage zwischen den beiden Proben lagen.

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten

vs. = versus

RR = relatives Risiko

OR = Odds Ratio

ARR = Absolute Risikoreduktion

SAF = Safety Set

KI = Konfidenzintervall

HCl = Hydrochlorid

In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.

Auswertung der Teilpopulation A2 (SAF)

Die Auswertung der Teilpopulation A2 der beiden Studien auf Basis der Sicherheitspopulation bestätigen die Ergebnisse der Auswertung auf Basis der FAS: In der Studie PA-CL-03A betrug der Anteil der Patienten mit einer Hyperkalzämie auf Basis der PTs 7,3 % unter PA21 und 5,6 % unter Sevelamer HCl, wobei der Unterschied zwischen den beiden Gruppen statistisch nicht signifikant war (p = 0,806). Der entsprechende Anteil von Patienten mit Hyperkalzämie diagnostiziert anhand von Laborwerten betrug 9,8 % und 11,1 %, wobei auch hier

der Unterschied nicht statistisch signifikant war (p = 0,874). In der Studie PA-CL-05A/05B waren die Ergebnisse auf Basis der Sicherheitspopulation mit denen des FAS fast identisch: 5,2 % der PA21 Patienten und 3,6 % der Sevelamer erlitten jeweils eine anhand von PTs identifizierte oder anhand von Laborwerten diagnostizierte Hyperkalzämie, wobei der Unterschied zwischen den beiden Gruppen in beiden Fällen statistisch nicht signifikant war (p = 0,319).

Die Ergebnisse von Teil 1 dieser Studie, PA-CL-05A zeigen ein ähnliches Bild: Zu diesem Auswertungszeitpunkt waren weniger Patienten unter Sevelamer von einer Hyperkalzämie betroffen als Patienten unter PA21. Dabei spielte es keine Rolle, ob die Auswertung anhand von PTs oder anhand von Laborwerten erfolgte (PA21: 4,3 % und 4,7 %; Sevelamer: jeweils 1,6 %). Der beobachtete Unterschied ist für die Auswertung nach Laborkriterien auch statistisch signifikant (p = 0,044). Die Auswertung von Teil 1 der Studie zeigt, dass die Patienten mit anhaltender Hyperkalzämie bereits im ersten Teil der Studie diagnostiziert wurden und im zweiten Teil der Studie keine weiteren Fälle von Hyperkalzämie diagnostiziert wurden. In beiden Behandlungsarmen wurden dabei fast gleich viele (PA21: 0,7 %; Sevelamer: 0,8 %) Patienten mit anhaltender Hyperkalzämie diagnostiziert.

4.3.1.3.3.2.5 <Endpunkt Patienten mit hyperkalzämischer Krise> – RCT

Tabelle 4-275: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit hyperkalzämischer Krise> mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS**

	PA21	Vergleichstherapie	PA21 vs. Vergleichstherapie		
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Studie gegen Sevelamer HCl PA-CL-03A[a,b]					
Hyperkalzämie, SUE	0 / 39 (0,0 %)	0 / 16 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.
Studie gegen Sevelamerkarbonat					
PA-CL-05A[a,c]					
Hyperkalzämie, SUE	0 / 526 (0,0 %)	0 / 250 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.
PA-CL-05A/05B[a,c]					
Hyperkalzämie, SUE	1 / 526 (0,2 %)	0 / 250 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.

a: Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]
b: Auswertung FAS N = 55
c: Auswertung FAS N = 776
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
FAS = Full Analysis Set
KI = Konfidenzintervall
HCl = Hydrochlorid

In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.

Tabelle 4-276: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit hyperkalzämischer Krise> mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

	PA21	**Vergleichstherapie**	**PA21 vs. Vergleichstherapie**		
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert**	**Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert**	**Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert**
Studie gegen Sevelamer HCl PA-CL-03A[a,b]					
Hyperkalzämie, SUE	0 / 41 (0,0 %)	0 / 18 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.
Studie gegen Sevelamerkarbonat					
PA-CL-05A[a,c]					
Hyperkalzämie, SUE	0 / 537 (0,0 %)	0 / 251 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.
PA-CL-05A/05B[a,c]					
Hyperkalzämie, SUE	1 / 537 (0,2 %)	0 / 251 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.

a: Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]
b: Auswertung FAS N = 59
c: Auswertung FAS N = 788
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
HCl = Hydrochlorid
In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.

Kein Patient der Teilpopulation A2 wurde in Studie PA-CL-03A mit einer hyperkalzämischen Krise diagnostiziert. In der Gesamtstudie wurde ein einziger Patienten, der mit PA21 behandelt wurde, mit einer hyperkalzämischen Krise diagnostiziert. Dieser trat im zweiten Teil der Studie auf (0,02 %). Kein mit Sevelamer behandelter Patient der A2 Teilpopulation erlitt eine hyperkalzämische Krise. Aufgrund der geringen Ereigniszahlen wurde keine weitergehende statistische Analyse durchgeführt. Da dieser Endpunkt sowohl als Wirksamkeits- wie auch als Sicherheitsendpunkt gesehen werden kann, wurde die Analyse mit zwei verschiedenen Analysesets durchgeführt (FAS und SAF). Diese hatte keinen Einfluss auf die Ergebnisse.

4.3.1.3.3.2.6 <Endpunkt Compliance> – RCT

Tabelle 4-277: Ergebnisse für <Endpunkt Compliance> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS**

	PA21	Vergleichstherapie	PA21 vs. Vergleichstherapie		
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert**	**Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert**	**Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert**
Studie gegen Sevelamer HCl PA-CL-03A[a,b]					
Compliance 70-120 %	Der Endpunkt Compliance 70-120 % wurde in der Studie PA-CL-03A nicht erhoben.				
Compliance 80-120 %	33 / 39 (84,6 %)	16 / 16 (100,0 %)	n.a.	n.a.	15,385 [-41,487; 72,256] 0,596
Studie gegen Sevelamerkarbonat					
PA-CL-05A[a,c]					
Compliance 70-120 %	432 / 526 (82,1 %)	193 / 250 (77,2 %)	1,064 [0,984; 1,150] 0,121	1,357 [0,937; 1,965] 0,106	-4,929 [-18,294; 8,435] 0,470
Compliance 80-120 %	389 / 526 (74,0 %)	173 / 250 (69,2 %)	1,069 [0,970; 1,178] 0,179	1,264 [0,907; 1,761] 0,167	-4,754 [-17,417; 7,908] 0,462
PA-CL-05A/05B[a,c]					
Compliance 70-120 %	433 / 526 (82,3 %)	197 / 250 (78,8 %)	1,045 [0,969; 1,127] 0,257	1,253 [0,859; 1,826] 0,242	-3,519 [-16,981; 9,942] 0,608
Compliance 80-120 %	391 / 526 (74,3 %)	175 / 250 (70,0 %)	1,062 [0,965; 1,168] 0,217	1,241 [0,889; 1,733] 0,204	-4,335 [-17,057; 8,387] 0,504

a: Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

b: Auswertung FAS N = 55

c: Auswertung FAS N = 776

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar

vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
FAS = Full Analysis Set
KI = Konfidenzintervall
HCl = Hydrochlorid
In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten

In der Teilpopulation A2 der Studie PA-CL-03A waren 100 % der mit Sevelamer HCl behandelten Patienten therapietreu (Compliance 80-120 %) und 84,6 % der mit PA21 behandelten Patienten. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war auf Basis der absoluten Risikoreduktion statistisch nicht signifikant (p = 0,596).

In der Teilpopulation A2 der Studie PA-CL-05A/05B war der Anteil therapietreuer Patienten nach derselben Definition, wie sie in Studie PA-CL-03A verwendet wurde unter PA21 höher als unter Sevelamerkarbonat (74,3 % vs. 70,0 %), wobei dieser Unterschied statistisch nicht signifikant war (p = 0,257). Wurde die im Studienprotokoll (aufgrund des Auslassens von Mahlzeiten von Dialysepatienten) geänderte Definition der Therapietreue auf 70-120 % der vorgesehenen Anzahl Tabletten erweitert, so war der Anteil Patienten unter PA21, die therapietreu waren ebenfalls höher als der Anteil therapietreuer Sevelamerkarbonat-Patienten (82,3 % vs. 78,8 %). Auch dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant (p = 0,217).

Die Ergebnisse der Gesamtstudie PA-CL-05A/05B sind damit annähernd identisch mit den Ergebnissen des ersten Teils dieser Studie, PA-CL-05A: Die Therapietreue war unter PA21 für beide Definitionen höher als die der mit Sevelamer behandelten Patienten. Wird die Definition von 70 – 120 % verwendet, so waren 82,1 % der PA21 und 77,2 % der Sevelamer Patienten therapietreu. Unter Verwendung der Definition von 80 – 120 % waren dies 74,0 % der PA21 Patienten und 69,2 % der Sevelamer Patienten. In beiden Fällen war der Unterschied zwischen den beiden Gruppen nicht statistisch signifikant (p = 0,121 und p = 0,179, respektive).

4.3.1.3.3.2.7 <Endpunkt Veränderungen im Serumphosphatspiegel> – RCT

Tabelle 4-278: Ergebnisse für <Endpunkt Veränderungen im Serumphosphatspiegel> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS**

Studien Endpunkt	PA21				Vergleichstherapie				PA21 vs. Vergleichstherapie		
	n	Durchschnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durchschnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)	n	Durchschnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durchschnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)	Durch-schnitt[d]	Standard-fehler[e]	p-Wert[f]
PA-CL-03A[a,b] Veränderung im Serumphosphatspiegel in mmol / L, durchschnittliche Veränderung gegenüber Baseline gemessen in Woche 7											
	39	2,49 (0,300)	1,78 (0,575)	-0,70 (0,510)	16	2,49 (0,427)	2,03 (0,491)	-0,46 (0,460)	-0,25	0,147	0,102
PA-CL-03A[a,b] Veränderung im Serumphosphatspiegel in mg / dL, durchschnittliche Veränderung gegenüber Baseline gemessen in Woche 7											
	39	7,71 (0,928)	5,53 (1,780)	-2,18 (1,579)	16	7,70 (1,322)	6,28 (1,520)	-1,42 (1,425)	-0,76	0,456	0,102
PA-CL-05A[a,c] Veränderung im Serumphosphatspiegel in mmol / L, durchschnittliche Veränderung gegenüber Baseline gemessen in Woche 24											
	526	2,70 (0,499)	1,86 (0,539)	-0,84 (0,636)	250	2,63 (0,484)	1,76 (0,463)	-0,87 (0,588)	0,03	0,048	0,522
PA-CL-05A[a,c] Veränderung im Serumphosphatspiegel in mg / dL, durchschnittliche Veränderung gegenüber Baseline gemessen in Woche 24											
	526	8,36 (1,545)	5,76 (1,667)	-2,60 (1,968)	250	8,14 (1,499)	5,45 (1,433)	-2,69 (1,821)	0,09	0,148	0,522
PA-CL-05A/05B[a,c] Veränderung im Serumphosphatspiegel in mmol / L, durchschnittliche Veränderung gegenüber Baseline gemessen in Woche 52											
	526	2,70 (0,499)	1,93 (0,571)	-0,77 (0,645)	250	2,63 (0,484)	1,80 (0,517)	-0,83 (0,608)	0,06	0,049	0,198
PA-CL-05A/05B[a,c] Veränderung im Serumphosphatspiegel in mg / dL, durchschnittliche Veränderung gegenüber Baseline gemessen in Woche 52											
	526	8,36 (1,545)	5,98 (1,769)	-2,38 (1,996)	250	8,14 (1,499)	5,57 (1,599)	-2,57 (1,884)	0,19	0,151	0,198
a: Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]											

Studien	PA21				Vergleichstherapie				PA21 vs. Vergleichstherapie		
Endpunkt	n	Durchschnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durchschnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)	n	Durchschnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durchschnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)	Durch-schnitt[d]	Standard-fehler[e]	p-Wert[f]
b: Auswertung FAS N = 55											
c: Auswertung FAS N = 776											
d: Unterschied (PA21 – Sevelamer) in der durchschnittlichen Veränderung bei Studienende im Vergleich zu Baseline											
e: Standardfehler des Unterschieds in der durchschnittlichen Veränderung bei Studienende im Vergleich zu Baseline											
f: P-Wert für den Unterschied in der durchschnittlichen Veränderung bei Studienende im Vergleich zu Baseline											
vs. = versus											
n = Anzahl der Patienten in der Auswertung											
SD = Standardabweichung											
FAS = Full Analysis Set											

Die durchschnittliche Senkung des Serumphosphatspiegels war mit -0,70 mmol / L im PA21-Arm der Studie PA-CL-03A größer als unter Sevelamer HCl (-0,46 mmol / L). In der Studie PA-CL-05A/05B war die durchschnittliche Senkung des Serumphosphatspiegels im PA21 Arm um - 0,77 mmol / L etwas geringer als im Sevelamerkarbonat-Behandlungsarm (-0,83 mmol / L). Die beobachteten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen waren in keiner der beiden Studien statistisch signifikant (p = 0,102 und p = 0,198). In Teil 1 dieser Studie, PA-CL-05A, konnte der Phosphatspiegel im PA21 Behandlungsarm um -0,84 mmol / L gesenkt werden. Im Sevelamer Behandlungsarm betrug die Senkung -0,87 mmol / L. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war auch im ersten Teil der Studie nicht signifikant (p = 0,522). Ein Vergleich der Ergebnisse des ersten Teils der Studie; PA-CL-05A, mit den Ergebnissen der Gesamtstudie PA-CL-05A/05B zeigt, dass die phosphatsenkende Wirkung der beiden Medikamente über den Zeitraum von einem Jahr beibehalten wurde.

4.3.1.3.3.2.8 <Endpunkt Veränderungen im Serumkalziumspiegel> – RCT

Tabelle 4-279: Ergebnisse für <Endpunkt Veränderungen im Serumkalziumspiegel> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS**

Studien Endpunkt	PA21				Vergleichstherapie				PA21 vs. Vergleichstherapie		
	n	Durchschnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durchschnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)	n	Durchschnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durchschnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)	Durch-schnitt[d]	Standard-fehler[e]	p-Wert[f]
PA-CL-03A[a,b] Veränderung im Serumkalziumspiegel in mmol / L, durchschnittliche Veränderung gegenüber Baseline gemessen in Woche 7											
	39	2,17 (0,128)	2,22 (0,175)	0,06 (0,148)	16	2,15 (0,117)	2,19 (0,132)	0,04 (0,132)	0,02	0,043	0,693
PA-CL-03A[a,b] Veränderung im Serumkalziumspiegel l in mg / dL, durchschnittliche Veränderung gegenüber Baseline gemessen in Woche 7											
	39	8,67 (0,510)	8,89 (0,702)	0,23 (0,592)	16	8,60 (0,468)	8,76 (0,527)	0,16 (0,527)	0,07	0,170	0,693
PA-CL-05A[a,c] Veränderung im Serumkalziumspiegel in mmol / L, durchschnittliche Veränderung gegenüber Baseline gemessen in Woche 24											
	526	2,23 (0,176)	2,25 (0,202)	0,02 (0,202)	250	2,22 (0,197)	2,24 (0,173)	0,02 (0,212)	0,00	0,016	0,912
PA-CL-05A[a,c] Veränderung im Serumkalziumspiegel in mg / dL, durchschnittliche Veränderung gegenüber Baseline gemessen in Woche 24											
	526	8,92 (0,703)	9,02 (0,810)	0,10 (0,810)	250	8,88 (0,787)	8,97 (0,693)	0,09 (0,847)	0,01	0,063	0,912
PA-CL-05A/05B[a,c] Veränderung im Serumkalziumspiegel in mmol / L, durchschnittliche Veränderung gegenüber Baseline gemessen in Woche 52											
	526	2,23 (0,176)	2,26 (0,207)	0,03 (0,210)	250	2,22 (0,197)	2,25 (0,201)	0,03 (0,230)	-0,00	0,017	0,789
PA-CL-05A/05B[a,c] Veränderung im Serumkalziumspiegel in mg / dL, durchschnittliche Veränderung gegenüber Baseline gemessen in Woche 52											
	526	8,92 (0,703)	9,03 (0,829)	0,11 (0,839)	250	8,88 (0,787)	9,01 (0,804)	0,13 (0,919)	-0,02	0,066	0,789
a: Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]											

Studien	PA21				Vergleichstherapie				PA21 vs. Vergleichstherapie		
Endpunkt	n	Durchschnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durchschnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)	n	Durchschnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durchschnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)	Durch-schnitt[d]	Standard-fehler[e]	p-Wert[f]

b: Auswertung FAS N = 55

c: Auswertung FAS N = 776

d: Unterschied (PA21 – Sevelamer) in der durchschnittlichen Veränderung bei Studienende im Vergleich zu Baseline

e: Standardfehler des Unterschieds in der durchschnittlichen Veränderung bei Studienende im Vergleich zu Baseline

f: P-Wert für den Unterschied in der durchschnittlichen Veränderung bei Studienende im Vergleich zu Baseline

vs. = versus

n = Anzahl der Patienten in der Auswertung

SD = Standardabweichung

FAS = Full Analysis Set

Die durchschnittliche Veränderung des Serumkalziumspiegels während der Studie war mit 0,06 mmol / L im PA21 Studienarm der Teilpopulation A2 der Studie PA-CL-03A vergleichbar mit der des Sevelamer HCl-Behandlungsarms (0,04 mmol / L). Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (p = 0,693). In der Studie PA-CL-05A/05B ergaben sich vergleichbare Ergebnisse: Hier war die Behandlung mit PA21, wie auch die Behandlung mit Sevelamerkarbonat jeweils mit einer durchschnittlichen Veränderung des Serumkalziumspiegels von 0,03 mmol / L über den Verlauf der Studie assoziiert (p = 0,789). Betrachtet man nur Teil 1 dieser Studie, PA-CL-05A, so konnte eine Veränderung des Serumkalziumspiegels in beiden Behandlungsarmen von Baseline bis Woche 24 um 0,02 mmol / L (p = 0,912) festgestellt werden.

4.3.1.3.3.2.9 <Endpunkt Patienten mit Hospitalisierung> – RCT

Tabelle 4-280: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hospitalisierung> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Studien	PA21	Vergleichstherapie	PA21 vs. Vergleichstherapie		
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Studie gegen Sevelamer HCl					
PA-CL-03A[a,b]	3 / 41 (7,3 %)	2 / 18 (11,1 %)	0,659 [0,120; 3,609] 0,630	0,632 [0,096; 4,148] 0,632	3,794 [-13,690; 21,278] 0,671
Studie gegen Sevelamerkarbonat					
PA-CL-05A[a,c]	94 / 537 (17,5 %)	47 / 251 (18,7 %)	0,935 [0,681; 1,283] 0,676	0,921 [0,625; 1,357] 0,677	1,220 [-5,197; 7,638] 0,709
PA-CL-05A/05B[a,c]	136 / 537 (25,3 %)	74 / 251 (29,5 %)	0,859 [0,676; 1,092] 0,215	0,811 [0,581; 1,133] 0,219	4,156 [-3,796; 12,108] 0,306

a: Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]
b: Auswertung des SAF N = 102
c: Auswertung des SAF N = 1055
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
FAS = Full Analysis Set
KI = Konfidenzintervall
HCl = Hydrochlorid
In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.

Die Auswertung des vom G-BA geforderten Endpunkts „Patienten mit Hospitalisierung“ zeigt für die Teilpopulation A2 sowohl in Studie PA-CL-03A, wie auch in Studie PA-CL-05A/05B eine höhere Anteil an Patienten mit Hospitalisierung bei den mit Sevelamer behandelten Patienten: In Studie PA-CL-03A betrug der Anteil hospitalisierter Patienten bei Sevelamer 11,1 % und bei PA21 7,3 %. In der Auswertung der Gesamtstudie PA-CL-05A/05B betrug der Anteil hospitalisierter Sevelamer Patienten 29,5 %. Der entsprechende Anteil PA21 Patienten belief sich auf 25,3 %. Wird nur der erste Teil dieser Studie betrachtet (PA-CL-05A), so betrug der Anteil hospitalisierten Sevelamer Patienten 18,7 %, bei PA21 17,5 %. In keiner dieser Auswertungen war der beobachtete Unterschied statistisch signifikant.

4.3.1.3.3.3 <Lebensqualität> – RCT

4.3.1.3.3.3.1 <Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität> – RCT

Tabelle 4-281: Ergebnisse für <Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel **Teilpopulation (A2) FAS**

Studien Endpunkt	PA21				Vergleichstherapie				PA21 vs. Vergleichstherapie		
	n	Durchschnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durchschnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)	n	Durchschnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durchschnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)	SMD	95% KI	p-Wert[a]
Mental Component Score											
	376	49,00 (10,15)	48,60 (9,73)	-1,09 (9,60)	207	49,38 (9,52)	49,71 (9,65)	0,06 (8,68)	-0,123	-0,293; 0,047	0,156
Mental Health											
	376	48,81 (10,20)	48,87 (9,84)	-0,63 (9,22)	207	49,65 (9,59)	50,36 (9,38)	0,39 (8,75)	-0,112	-0,282; 0,058	0,195
Role Emotional Score											
	377	43,92 (11,61)	43,52 (10,89)	-1,29 (11,17)	206	44,77 (10,83)	44,09 (11,54)	-1,12 (11,81)	-0,016	-0,185; 0,154	0,858
Social Functioning Score											
	377	46,7 (9,66)	46,43 (9,46)	-1,00 (9,58)	207	46,61 (9,41)	47,26 (9,18)	0,46 (9,25)	-0,154	-0,324; 0,016	0,076
Vitality Score											
	376	50,07 (9,69)	50,37 (9,32)	-0,70 (8,14)	207	50,03 (9,14)	50,58 (9,07)	0,56 (7,90)	-0,157	-0,326; 0,013	0,071
Physical Component Score											
	376	43,03 (8,84)	43,61 (8,67)	-0,20 (7,28)	207	43,60 (8,34)	43,73 (8,38)	-0,05 (6,64)	-0,020	-0,190; 0,149	0,815

Studien Endpunkt	PA21				Vergleichstherapie				PA21 vs. Vergleichstherapie		
	n	Durchschnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durchschnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)	n	Durchschnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durchschnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)	SMD	95% KI	p-Wert[a]
Physical Functioning Score											
	377	42,27 (10,28)	43,06 (9,88)	-0,30 (8,16)	207	43,18 (9,41)	43,71 (9,36)	0,16 (7,16)	-0,059	-0,228; 0,111	0,497
Role Physical Score											
	376	41,72 (9,48)	41,75 (9,46)	-0,74 (8,70)	207	42,30 (9,53)	41,43 (9,37)	-1,18 (9,92)	0,048	-0,121; 0,218	0,577
Bodily Pain Score											
	376	48,41 10,40)	48,84 (10,44)	-0,46 (10,92)	207	49,04 (9,70)	48,90 (10,82)	-0,30 (10,70)	-0,015	-0,184; 0,155	0,866
General Health Score											
	377	42,98 (10,26)	43,17 (9,80)	-0,11 (8,44)	207	43,60 (9,85)	44,65 (9,48)	0,92 (7,44)	-0,127	-0,297; 0,042	0,141

Auswertung FAS N = 1.041
n = Anzahl der ausgewerteten Patienten hinsichtlich des letzten Wertes post Baseline
SD = Standardabweichung
SMD = Standardized Mean Difference
v.s. = versus
FAS = Full Analysis Set
KI = Konfidenzintervall
HCl = Hydrochlorid
a: P-Wert für den Unterschied in der durchschnittlichen Veränderung bei Studienende im Vergleich zu Baseline
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des SF-36 Fragebogens im ersten Teil der Studie PA-CL-05A/05B, PA-CL-05A, erhoben. Weder im Mental, noch im Physical Component Score zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede in der gesundheitsassoziierten Lebensqualität der mit PA21 und mit Sevelamer behandelten Patienten ($p = 0,156$ und $p = 0,815$, respektive). Dies traf ebenso auf die einzelnen Subscores dieser beiden zusammenfassenden Scores zu.

4.3.1.3.3.3.2 <Endpunkt Tablettenlast („pill burden“)> – RCT

Tabelle 4-282: Ergebnisse für < Endpunkt Tablettenlast („pill burden“)> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS**

Studien	PA21		Vergleichstherapie		PA21 vs. Vergleichstherapie		
	Patienten in der Auswertung (n)	Mittelwert Tabletten-anzahl pro Tag (SD)	Patienten in der Auswertung (n)	Mittelwert Tabletten-anzahl pro Tag (SD)	SMD	95% KI	p-Wert[g]
Studie gegen Sevelamer HCl							
PA-CL-03A[a,b]	37	7,2 (2,23)	16	5,7 (0,35)	0,788	[0,181; 1,395]	0,010
Studie gegen Sevelamerkarbonat							
PA-CL-05A[a,c]	526	3,3 (1,14)	250	8,7 (3,13)	-2,680	[-2,881; -2,479]	<0,001
PA-CL-05A/05B[a,c]	526	3,4 (1,26)	250	9,3 (3,61)	-2,567	[-2,765, -2,369]	<0,001

a: Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]
b: Auswertung des FAS N = 98
c: Auswertung des FAS N = 1.041
n = Anzahl Patienten in der Auswertung
SD = Standardabweichung
SMD = Standardized Mean Difference
vs. = versus
KI = Konfidenzintervall
HCl = Hydrochlorid
In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.

Die Tablettenlast der mit PA21 behandelten Patienten in der Phase II Studie PA-CL-03A wird hier nur aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz dargestellt. Aufgrund einer anderen, nicht mit der deutschen Zulassung kompatiblen Dosierstärke ist die Tablettenlast der

PA21 Patienten und der Sevelamer Patienten in dieser Studie nicht mit der Tablettenlast der mit der in der Phase III Studie PA-CL-05A/05B verwendeten und mit der deutschen Zulassung kompatiblen Dosierstärke zu vergleichen.

Im Sevelamer-Behandlungsarm der Teilpopulation A2 der Studie PA-CL-05A/05B war die Anzahl der Tabletten pro Tag höher als die Anzahl der Tabletten pro Tag im PA21-Behandlungsarm (3,4 Tabletten/Tag vs. 9,3 Tabletten/Tag). Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p < 0,001$). Die Auswertung des ersten Teils der Studie, PA-CL-05A, zeigt, dass die Anzahl der Tabletten pro Tag im PA21-Behandlungsarm geringer war als unter Sevelamer (PA21: 3,3 Tabletten/Tag, Sevelamer: 8,7 Tabletten/Tag; $p < 0,001$). Das Ergebnis war auch hier signifikant.

4.3.1.3.3.4 <Sicherheit> – RCT

4.3.1.3.3.4.1 <Endpunkt Patienten mit unerwünschtem Ereignis (UE)> – RCT

Tabelle 4-283: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit unerwünschtem Ereignis (UE)> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Studien	PA21	Vergleichstherapie	PA21 vs. Vergleichstherapie		
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Studie gegen Sevelamer HCl					
PA-CL-03A[a,b]	25 / 41 (61,0 %)	11 / 18 (61,1 %)	0,998 [0,641; 1,553] 0,992	0,994 [0,319; 3,098] 0,992	0,136 [-43,172; 43,443] 0,995
Studie gegen Sevelamerkarbonat					
PA-CL-05A[a,c]	459 / 537 (85,5 %)	198 / 251 (78,9 %)	1,084 [1,007; 1,165] 0,031	1,575 [1,070; 2,319] 0,021	-6,590 [-20,076; 6,896] 0,338
PA-CL-05A/05B[c,d]	489 / 537 (91,1 %)	224 / 251 (89,2 %)	1,020 [0,970; 1,073] 0,433	1,228 [0,747; 2,019] 0,418	-1,818 [-16,021; 12,385] 0,802

a: Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]
b: Auswertung des SAF N = 59
c: Auswertung des SAF N = 788
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
HCl = Hydrochlorid

In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.

Im PA21-Behandlungsarm der Teilpopulation A2 der Studie PA-Cl-03A ereigneten sich bei einem gleichgroßen Anteil PA21 Patienten unerwünschte Ereignisse als bei den mit Sevelamer HCl behandelten Patienten (61,0 % vs. 61,1 %). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war statistisch nicht signifikant (p = 0,992).

Die Ergebnisse der Studie PA-CL-05A/05B bestätigen dies: Im Sevelamer-Behandlungsarm der Teilpopulation der Studie PA-CL-05A/05B trat bei 89,2 % der Patienten ein UE auf, bei den mit PA21 behandelten Patienten bei 91,1 % der Patienten. Es bestand auch in dieser Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (p = 0,433). Die Auswertung des ersten Teils der Studie, PA-CL-05A, zeigt, dass der Anteil Patienten mit UE bis zu diesem Auswertungszeitpunkt im PA21-Behandlungsarm größer ist als der Anteil der Patienten mit einem UE im Sevelamer Behandlungsarm (PA21: 85,5 %; Sevelamer: 78,9 %; p = 0,031). Das Ergebnis war statistisch signifikant.

4.3.1.3.3.4.2 <Endpunkt Patienten mit schwerwiegendem unerwünschten Ereignis (SUE)> – RCT

Tabelle 4-284: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit schwerwiegendem unerwünschten Ereignis (SUE)> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Studien	PA21	Vergleichstherapie	PA21 vs. Vergleichstherapie		
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Studie gegen Sevelamer HCl					
PA-CL-03A[a,b]	4 / 41 (9,8 %)	2 / 18 (11,1 %)	0,878 [0,177; 4,368] 0,874	0,865 [0,144; 5,210] 0,874	1,355 [-16,771; 19,481] 0,884
Studie gegen Sevelamerkarbonat					
PA-CL-05A[a,c]	103 / 537 (19,2 %)	50 / 251 (19,9 %)	0,963 [0,711; 1,303] 0,806	0,954 [0,654; 1,391] 0,807	0,740 [-5,909; 7,389] 0,827
PA-CL-05A/05B[a,c]	142 / 537 (26,4 %)	78 / 251 (31,1 %)	0,851 [0,675; 1,073] 0,173	0,797 [0,574; 1,108] 0,177	4,632 [-3,521; 12,786] 0,265

a: Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]
b: Auswertung des SAF N = 59
c: Auswertung des SAF N = 788
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
HCl = Hydrochlorid
In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.

Im PA21-Behandlungsarm der Teilpopulation A2 der Studie PA-Cl-03A ereigneten sich bei einem geringeren Anteil PA21 Patienten schwerwiegende UEs als bei den mit Sevelamer HCl behandelten Patienten (9,8 % vs. 11,1 %). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war jedoch statistisch nicht signifikant (p = 0,874).

Die Ergebnisse der Studie PA-CL-05A/05B bestätigen dies: Im Sevelamer-Behandlungsarm der Teilpopulation der Studie PA-CL-05A/05B trat bei 31,1 % der Patienten ein SUE auf, bei den mit PA21 behandelten Patienten jedoch nur bei 26,4 % der Patienten. Es bestand aber auch in dieser Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (p = 0,173). Die Auswertung des ersten Teils der Studie, PA-CL-05A, zeigt, dass die Anzahl Patienten mit schwerwiegendem UE bis zu diesem Auswertungszeitpunkt in beiden Behandlungsarmen gleich häufig auftritt (PA21: 19,2 %; Sevelamer: 19,9 %; p = 0,806).

4.3.1.3.3.4.3 <Endpunkt Patienten mit Therapieabbruch wegen unerwünschtem Ereignis (UE)> – RCT

Tabelle 4-285: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Therapieabbruch wegen unerwünschtem Ereignis (UE)> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Studien	PA21	Vergleichstherapie	PA21 vs. Vergleichstherapie		
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Studie gegen Sevelamer HCl					
PA-CL-03A[a,b]	10 / 41 (24,4 %)	5 / 18 (27,8 %)	0,878 [0,350; 2,202] 0,782	0,839 [0,239; 2,938] 0,783	3,388 [-25,271; 32,047] 0,817
Studie gegen Sevelamerkarbonat					
PA-CL-05A[a,c]	92 / 537 (17,1 %)	16 / 251 (6,4 %)	2,688 [1,615; 4,473] <0,001	3,037 [1,745; 5,284] <0,001	-10,758 [-15,449; -6,066] <0,001
PA-CL-05A/05B[a,c]	119 / 537 (22,2 %)	27 / 251 (10,8 %)	2,060 [1,395; 3,043] < 0,001	2,362 [1,509; 3,698] < 0,001	-11,403 [-17,088; -5,719] < 0,001

a: Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]
b: Auswertung des SAF N = 59
c: Auswertung des SAF N = 788
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
HCl = Hydrochlorid
In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.

In der Teilpopulation A2 der Studie PA-CL-03A gab es unter PA21 weniger Patienten mit einem Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses als unter Sevelamer HCl (24,4 % vs. 27,8 %; p = 0,782), wobei dieser Unterschied statistisch nicht signifikant war (p = 0,783).

In der entsprechenden Teilpopulation der Studie PA-CL-05A/05B traten im Gegensatz dazu unter Sevelamerkarbonat weniger Therapieabbrüche aufgrund eines unerwünschten Ereignisses auf als unter PA21 (10,8 % vs. 22,2 %). Dieser Unterschied zwischen den beiden Gruppen war statistisch signifikant (p < 0,001). Die Auswertung des ersten Teils dieser Studie, PA-CL-05A, zeigt, dass die Therapieabbrüche aufgrund von UE in der mit Sevelamer behandelten Patientengruppe gleichmäßiger über den Verlauf der Gesamtstudie verteilt ist, als bei PA21: In Teil 1 der Studie brachen bereits 17,1 % der PA21 Patienten der Teilpopulation A2 die Therapie aufgrund eines UEs ab, im Sevelamer Arm jedoch lediglich 6,4 %. Auch dieser Unterschied war signifikant (p < 0,001).

4.3.1.3.3.4.4 <Endpunkt Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad> – RCT

Tabelle 4-286: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Studien	**PA21**	**Vergleichstherapie**	**PA21 vs. Vergleichstherapie**		
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert**	**Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert**	**Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert**
Studie gegen Sevelamer HCl PA-CL-03A[a,b]					
Milde UE	18 / 41 (43,9 %)	6 / 18 (33,3 %)	1,317 [0,629; 2,759] 0,465	1,565 [0,492; 4,983] 0,448	-10,569 [-44,076; 22,938] 0,536
Moderate UE	6 / 41 (14,6 %)	4 / 18 (22,2 %)	0,659 [0,211; 2,054] 0,472	0,600 [0,147; 2,455] 0,477	7,588 [-17,138; 32,314] 0,548
Schwere UE	1 / 41 (2,4 %)	1 / 18 (5,6 %)	0,439 [0,029; 6,637] 0,552	0,425 [0,025; 7,197] 0,553	3,117 [-8,775; 15,008] 0,607
Studie gegen Sevelamerkarbonat					
PA-CL-05A[a,c]					
Milde UE	221 / 537 (41,2 %)	88 / 251 (35,1 %)	1,174 [0,965; 1,429] 0,110	1,295 [0,949; 1,768] 0,103	-6,095 [-15,211; 3,021] 0,190
Moderate UE	172 / 537 (32,0 %)	83 / 251 (33,1 %)	0,969 [0,781; 1,201] 0,771	0,954 [0,693; 1,313] 0,772	1,038 [-7,537; 9,612] 0,812
Schwere UE	66 / 537 (12,3 %)	27 / 251 (10,8 %)	1,143 [0,749; 1,742] 0,536	1,163 [0,723; 1,870] 0,534	-1,534 [-6,559; 3,492] 0,550
PA-CL-05A/05B[a,c]					
Milde UE	203 / 537 (37,8 %)	75 / 251 (29,9 %)	1,265 [1,017; 1,574] 0,035	1,426 [1,034; 1,967] 0,031	-7,922 [-16,453; 0,609] 0,069
Moderate UE	198 / 537 (36,9 %)	102 / 251 (40,6 %)	0,907 [0,753; 1,093]	0,853 [0,628; 1,160]	3,766 [-5,645; 13,177]

Studien	PA21	Vergleichstherapie	PA21 vs. Vergleichstherapie		
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
			0,306	0,311	0,433
Schwere UE	88 / 537 (16,4 %)	47 / 251 (18,7 %)	0,875 [0,635; 1,206] 0,415	0,851 [0,575; 1,258] 0,417	2,338 [-4,017; 8,692] 0,471

a: Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]
b: Auswertung des SAF N = 59
c: Auswertung des SAF N = 788
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten
In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
HCl = Hydrochlorid
UE = unerwünschtes Ereignis
Pro Patient wurde das UE mit dem höchsten Schweregrad gezählt. Der Schweregrad wurde durch den Prüfarzt evaluiert.

Der Anteil der Patienten mit mildem unerwünschten Ereignis in der Teilpopulation der Studie PA-CL-03A war unter PA21 höher als unter Sevelamer HCl (43,9% vs. 33,3 %), jedoch waren im PA21-Behandlungsarm prozentual weniger Patienten von einem moderaten (14,6 % vs. 22,2 %) oder schweren (2,4 % vs. 5,6 %) unerwünschten Ereignis betroffen als im Sevelamer HCl-Behandlungsarm. Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren jedoch weder in Bezug auf Patienten mit mildem (p = 0,465), noch auf Patienten mit moderatem (p = 0,472), oder schwerem UE (p = 0,552) statistisch signifikant.

Die Ergebnisse der Studie PA-CL-05A/05B bestätigen dies: Zwar traten im PA21- Behandlungsarm mehr Patienten mit mildem UE auf als im Sevelamer-Behandlungsarm (37,8 % vs. 29,9 %). Doch war der Anteil Patienten mit moderatem und schwerem UE im Sevelamer-Arm höher als im PA21-Behandlungsarm (40,6 % vs. 36,9 % und 18,7 % vs. 16,4 %). Von diesen beobachteten Unterschieden zwischen den verschiedenen Behandlungsarmen war lediglich der Unterschied in Bezug auf Patienten mit mildem UE statistisch signifikant (p = 0,035).

Auch im ersten Teil dieser Studie, PA-CL-05A, traten mit einem Anteil von 41,2 % bei mehr PA21 Patienten als bei Sevelamer Patienten (35,1 %) milde UEs auf. Im Gegensatz zu den Ergebnissen der Gesamtstudie, traten zum Zeitpunkt der Auswertung des ersten Studienteils jedoch bei einem größeren Anteil der Sevelamer Patienten moderate UEs auf (33,1 % vs. 32,0 %), jedoch traten hier bei einem größeren Anteil Patienten unter Sucroferric Oxyhydroxide schwere UEs auf (12,3 % vs. 10,8 %). Keiner dieser beobachteten Unterschiede war aber für diesen ersten Teil der Gesamtstudie signifikant.

4.3.1.3.3.4.5 <Endpunkt Patienten mit metabolischer Azidose> – RCT

Tabelle 4-287: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit metabolischer Azidose> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Studien	PA21	Vergleichstherapie	PA21 vs. Vergleichstherapie		
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Studie gegen Sevelamer HCl					
PA-CL-03A[a,b]	0 / 41 (0,0 %)	0 / 18 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.
Studie gegen Sevelamerkarbonat					
PA-CL-05A	1 / 537 (0,2 %)	0 / 251 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.
PA-CL-05A/05B[c,d]	1 / 537 (0,2 %)	0 / 251 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.

a: Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]
b: Auswertung des SAF N = 59
c: Auswertung des SAF N = 788
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
HCl = Hydrochlorid
In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.

In der Teilpopulation A2 der Studie PA-CL-03A erlitt kein Patient eine metabolische Azidose. In der entsprechenden Teilpopulation der Studie PA-CL-05A/05B trat eine metabolische Azidose nur bei einem einzigen Patienten unter PA21 (0,2 %) auf. Wie die separate Auswertung des ersten Teils dieser Studie, PA-CL-05A, zeigte, wurde dieser Patient bereits im ersten Teil der Studie diagnostiziert. Aufgrund der geringen Ereigniszahlen konnten keine weiteren statistischen Analysen durchgeführt werden.

4.3.1.3.3.4.6 <Endpunkt Patienten mit Hyperphosphatämie> – RCT

Tabelle 4-288: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hyperphosphatämie> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Studien	PA21	Vergleichstherapie	PA21 vs. Vergleichstherapie		
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Studie gegen Sevelamer HCl					
PA-CL-03A[a,b]					
Hyperphosphatämie[c]	2 / 41 (4,9 %)	1 / 18 (5,6 %)	0,878 [0,085; 9,075] 0,913	0,872 [0,074; 10,277] 0,913	0,678 [-12,139; 13,494] 0,917
Hyperphosphatämie[d]	2 / 41 (4,9 %)	1 / 18 (5,6 %)	0,878 [0,085; 9,075] 0,913	0,872 [0,074; 10,277] 0,913	0,678 [-12,139; 13,494] 0,917
Studie gegen Sevelamerkarbonat					
PA-CL-05A[a,e]					
Hyperphosphatämie[c]	88 / 537 (16,4 %)	27 / 251 (10,8 %)	1,523 [1,017; 2,282] 0,041	1,626 [1,026; 2,576] 0,038	-5,630 [-10,939; -0,321] 0,038
Hyperphosphatämie[f]	279 / 537 (52,0 %)	92 / 251 (36,7 %)	1,417 [1,182; 1,700] <0,001	1,869 [1,374; 2,542] <0,001	-15,302 [-24,959; -5,645] 0,002
Anhaltende Hyperphosphatämie[g]	69 / 537 (12,8 %)	21 / 251 (8,4 %)	1,536 [0,965; 2,445] 0,070	1,615 [0,966; 2,698] 0,067	-4,483 [-9,173; 0,207] 0,061
PA-CL-05A/05B[a,e]					
Hyperphosphatämie[c]	112 / 537 (20,9 %)	42 / 251 (16,7 %)	1,246 [0,904; 1,719] 0,179	1,311 [0,887; 1,940] 0,175	-4,124 [-10,490; 2,243] 0,204
Hyperphosphatämie[f]	285 / 537 (53,1 %)	97 / 251 (38,6 %)	1,373 [1,153; 1,636] < 0,001	1,796 [1,323; 2,437] < 0,001	-14,427 [-24,282; -4,573] 0,004
Anhaltende Hyperphosphatämie[g]	77 / 537 (14,3 %)	26 / 251 (10,4 %)	1,384 [0,911; 2,104] 0,128	1,449 [0,903; 2,323] 0,124	-3,980 [-9,090; 1,130] 0,127

a: Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

b: Auswertung des SAF N = 59

c: Hyperphosphatämie: Definition auf der Basis der „preferred terms" unter Verwendung von adaptierten SMQ Gruppen

d: Hyperphosphatämie basierend auf Laborkriterien während der Behandlungszeit.

e: Auswertung des SAF N = 788

f: Hyperphosphatämie basierend auf Laborkriterien zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen Studienbeginn und Studienende.

g: Anhaltende Hypo-/Hyperphosphatämie; Hyperkalzämie, wenn zwei aufeinanderfolgende Proben die Kriterien erfüllten und mindestens 6 Tage zwischen den beiden Proben lagen.

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten

vs. = versus

RR = relatives Risiko

OR = Odds Ratio

ARR = Absolute Risikoreduktion

SAF = Safety Set

KI = Konfidenzintervall

HCl = Hydrochlorid

In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.

In der Teilpopulation A2 der Studie PA-CL-03A war der Anteil Patienten, die an einer Hyperphosphatämie litten unter PA21 mit 4,9 % niedriger als in der Gruppe, die mit Sevelamer HCl behandelt wurde (5,6 %). Dieses Ergebnis war unabhängig davon, ob die Auswertung auf Basis von PTs erfolgte oder auf Basis von Laborwerten. Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen waren weder für die Auswertung auf Basis von PTs, noch für die Auswertung auf Basis von Laborwerten statistisch signifikant (p = 0,913 und p = 0,913).

In der Teilpopulation A2 der Studie PA-CL-05A/05B war der Anteil der Patienten mit einer Hyperphosphatämie auf Basis der Auswertung von PTs im PA21-Behandlungsarm höher als im Sevelamerkarbonat-Behandlungsarm (20,9 % vs. 16,7 %). Der Gruppenunterschied war aber statistisch nicht signifikant (p = 0,179). Auch basierend auf Labormessungen zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen Studienbeginn und Studienende war der Anteil Patienten mit Hyperkalzämie im PA21-Behandlungsarm häufiger (53,1 %) als im Sevelamerkarbonat-Behandlungsarm (38,6 %), wobei der Gruppenunterschied bei dieser Auswertungsart statistisch signifikant war (p < 0,001). Eine anhaltende Hyperphosphatämie trat unter PA21 bei einem größeren Anteil Patienten auf als unter Sevelamerkarbonat (14,3 % vs. 10,4 %), wobei auch dieser Unterschied statistisch nicht signifikant war (p = 0,128).

Die Ergebnisse des ersten Teils der Studie, PA-CL-05A, nehmen dabei die Ergebnisse der Gesamtstudie schon vorweg: Unabhängig von der Methodik der Diagnosestellung trat unter PA21 ein höherer Anteil and Patienten mit Hyperphosphatämie auf (Auswertung auf Basis PTs: 16,4 % vs. 10,8 %; Auswertung auf Basis von Laborwerten: 52,0 % vs. 36,7 %). In beiden Fällen war der beobachtete Unterschied zwischen den beiden Gruppen signifikant ($p = 0,041$ bzw. $p < 0,001$). Auch in diesem ersten Teil der Studie war der Anteil Patienten mit anhaltender Hyperphosphatämie höher unter PA21 als unter Sevelamer (12,8 % vs. 8,4 %), wobei dieser unterschied jedoch nicht signifikant war ($p = 0,070$).

4.3.1.3.3.4.7 <Endpunkt Patienten mit Hypophosphatämie> – RCT

Tabelle 4-289: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hypophosphatämie> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Studien	PA21	Vergleichstherapie	PA21 vs. Vergleichstherapie		
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Studie gegen Sevelamer HCl					
PA-CL-03A[a,b]					
Hypohosphatämie[c]	6 / 41 (14,6 %)	2 / 18 (11,1 %)	1,317 [0,294; 5,910] 0,719	1,371 [0,249; 7,553] 0,717	-3,523 [-22,868; 15,822] 0,721
Hypophosphatämie[d]	3 / 21 (7,3 %)	1 / 18 (5,6 %)	1,317 [0,147; 11,819] 0,806	1,342 [0,130; 13,854] 0,805	-1,762 [-15,441; 11,918] 0,801
Studie gegen Sevelamerkarbonat					
PA-CL-05A[a,e]					
Hypophosphatämie[c]	13 / 537 (2,4 %)	7 / 251 (2,8 %)	0,868 [0,351; 2,149] 0,760	0,865 [0,341; 2,195] 0,760	0,368 [-2,082; 2,817] 0,768
Hypophosphatämie[f]	23 / 537 (4,3 %)	10 / 251 (4,0 %)	1,075 [0,520; 2,224] 0,845	1,078 [0,505; 2,301] 0,845	-0,299 [-3,326; 2,728] 0,846
Anhaltende Hypophosphatämie[g]	0 / 537 (0,0 %)	2 / 251 (0,8 %)	n.a.	n.a.	n.a.
PA-CL-05A/05B[a,e]					
Hypophosphatämie[c]	26 / 537 (4,8 %)	15 / 251 (6,0 %)	0,810 [0,437; 1,502] 0,504	0,801 [0,416; 1,539] 0,505	1,134 [-2,417; 4,685] 0,531
Hypophosphatämie[f]	41 / 537 (7,6 %)	21 / 251 (8,4 %)	0,913 [0,551; 1,511] 0,722	0,905 [0,523; 1,567] 0,722	0,732 [-3,542; 5,005] 0,737
Anhaltende Hypophosphatämie[g]	1 / 537 (0,2 %)	3 / 251 (1,2 %)	0,156 [0,016; 1,490] 0,107	0,154 [0,016; 1,490] 0,106	1,009 [-0,392; 2,410] 0,158

a: Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

b: Auswertung des SAF N = 59

c: Hypophosphatämie: Definition auf der Basis der „preferred terms" unter Verwendung von adaptierten SMQ Gruppen

d: Hypophosphatämie basierend auf Laborkriterien während der Behandlungszeit.

e: Auswertung des SAF N = 788

f: Hypophosphatämie Basierend auf Laborkriterien zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen Studienbeginn und Studienende.

g: Anhaltende Hypo-/Hyperphosphatämie; Hyperkalzämie, wenn zwei aufeinanderfolgende Proben die Kriterien erfüllten und mindestens 6 Tage zwischen den beiden Proben lagen.

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten

vs. = versus

RR = relatives Risiko

OR = Odds Ratio

ARR = Absolute Risikoreduktion

SAF = Safety Set

KI = Konfidenzintervall

HCl = Hydrochlorid

In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.

In der Studie PA-CL-03A war der Anteil der Patienten mit einer Hypophosphatämie auf Basis der PT-Auswertung in der Teilpopulation A2 unter PA21 höher als unter Sevelamer HCl (14,6 % vs. 11,1 %). Dies war ebenso der Fall, wenn die Hypophosphatämie auf Basis von Laborwerten diagnostiziert wurde, wobei der Anteil PA21-Patienten mit Hypophosphatämie 7,3 % betrug im Vergleich zu 5,6 % der Patienten des Sevelamer-Armes. Die Ergebnisse für diese Studie waren statistisch nicht signifikant (p = 0,719 und p = 0,806).

In der Teilpopulation A2 der Studie PA-CL-05A/05B war der Anteil der Patienten mit einer Hypophosphatämie (PTs) im PA21-Behandlungsarm dagegen niedriger als im Sevelamerkarbonat-Behandlungsarm (4,8 % vs. 6,0 %). Im PA21-Behandlungsarm war auch der Anteil Patienten mit nach Laborwerten diagnostizierter Hypophosphatämie geringer als im Sevelamerkarbonat-Behandlungsarm (7,6 % vs. 8,4 %). Diese Unterschiede waren jedoch in keiner der beiden Auswertungen statistisch signifikant (p = 0,504 und p = 0,722). Der Anteil Patienten mit anhaltender Hypophosphatämie war unter PA21 geringer als unter Sevelamerkarbonat (0,2 % vs. 1,2 %), wobei dieser Unterschied statistisch nicht signifikant war (p = 0,107).

Im Gegensatz zu den Ergebnissen der Gesamtstudie PA-CL-05A/05B war der Anteil Patienten mit Hypophosphatämie und mit anhaltender Hypophosphatämie im ersten Teil dieser Studie, PA-CL-05A, in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar: Wurde die Hypophosphatämie auf Basis von PTs ausgewertet, so trat dies bei 2,4 % der PA21 und bei 2,8 % der Sevelamer Patienten auf. Wurde die Hypophosphatämie nach Laborwerten ausgewertet, so trat dies bei 4,3 % der PA21 und bei 4,0 % der Sevelamer Patienten auf. Entsprechend waren die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auch nicht signifikant. Die anhaltende Hypophosphatämie wurde vergleichsweise selten diagnostiziert: Im ersten Teil der Studie trat dies bei der Teilpopulation A2 bei 0 % der PA21 Patienten und bei 0,8 % der Sevelamer Patienten auf. Aufgrund der geringen Ereigniszahlen konnte keine weitergehende statistische Auswertung durchgeführt werden.

4.3.1.3.3.4.8 <Endpunkt Patienten mit Hypokalzämie> – RCT

Tabelle 4-290: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hypokalzämie> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Studien	**PA21**	**Vergleichstherapie**	**PA21 vs. Vergleichstherapie**		
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert**	**Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert**	**Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert**
Studie gegen Sevelamer HCl PA-CL-03A[a,b]					
Hypokalzämie[c]	0 / 41 (0,0 %)	0 / 18 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.
Hypokalzämie[d]	4 / 41 (9,8 %)	2 / 18 (11,1 %)	0,878 [0,177; 4,368] 0,874	0,865 [0,144; 5,210] 0,874	1,355 [-16,771; 19,481] 0,884
Studie gegen Sevelamerkarbonat					
PA-CL-05A[a,e]					
Hypokalzämie[c]	17 / 537 (3,2 %)	10 / 251 (4,0 %)	0,795 [0,369; 1,710] 0,557	0,788 [0,355; 1,746] 0,557	0,818 [-2,073; 3,710] 0,579
Hypokalzämie[f]	76 / 537 (14,2 %)	50 / 251 (19,9 %)	0,710 [0,514; 0,982]	0,663 [0,447; 0,982]	5,768 [-0,605; 12,140]

			0,039	0,040	0,076
PA-CL-05A/05B[a,e]					
Hypokalzämie[c]	20 / 537 (3,7 %)	16 / 251 (6,4 %)	0,584 [0,308; 1,108] 0,100	0,568 [0,289; 1,116] 0,101	2,650 [-0,874; 6,174] 0,141
Hypokalzämie[f]	98 / 537 (18,2 %)	61 / 251 (24,3 %)	0,751 [0,566; 0,996] 0,047	0,695 [0,484; 0,999] 0,049	6,053 [-1,035; 13,142] 0,094

a: Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]
b: Auswertung des SAF N = 59
c: Hypokalzämie: Definition auf der Basis der „preferred terms" unter Verwendung von adaptierten SMQ Gruppen
d: Hypokalzämie basierend auf Laborkriterien während der Behandlungszeit.
e: Auswertung des SAF N = 788
f: Hypokalzämie basierend auf Laborkriterien zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen Studienbeginn und Studienende.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
HCl = Hydrochlorid
In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.

In der Teilpopulation A2 der Studie PA-CL-03A trat bei keinem Patienten eine Hypokalzämie auf (Auswertung nach PT). Der Anteil der Patienten, die nach prädefinierten Laborkriterien während der Behandlungsphase eine Hypokalzämie erlitten, war in beiden-Behandlungsarmen vergleichbar (9,8 % vs. 11,1 %; p = 0,874).

In der Teilpopulation A2 der Studie PA-CL-05A/05B war der Anteil der Patienten mit einer Hypokalzämie (Auswertung nach PT) im PA21-Behandlungsarm niedriger als im Sevelamerkarbonat-Behandlungsarm (3,7 % vs. 6,4 %). Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant (p = 0,100). Auch die nach Laborwerten diagnostizierte Hypokalzämie kam im PA21-Behandlungsarm weniger häufig vor

(18,2 %) als im Sevelamerkarbonat-Behandlungsarm (24,3 %). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen in der Anzahl Patienten mit Hypokalzämie (Laborkriterien) war in dieser Studie statistisch signifikant (RR: p = 0,047; OR: 0,049).

Die Ergebnisse des ersten Teils dieser Studie, PA-CL-05A, zeigen einen geringeren Anteil Patienten mit Hypokalzämie (Auswertung nach PT) in der PA21 Gruppe (3,2 % vs. 4,0 %), wobei der Unterschied nicht signifikant war (p = 0,557) und einen signifikant unterschiedlichen Anteil an Patienten mit Hypokalzämie, wenn die Auswertung auf Basis von Laborwerten erfolgt (p = 0,039), wobei der Anteil mit 14,2 % in der PA21 Gruppe geringer war als in der Sevelamer Gruppe mit 19,9 %.

4.3.1.3.3.4.9 <Endpunkt Patienten mit Hyperparathyreoidismus> – RCT

Tabelle 4-291: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hyperparathyreoidismus> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Studien	PA21	Vergleichstherapie	PA21 vs. Vergleichstherapie		
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Studie gegen Sevelamer HCl					
PA-CL-03A[a,b]					
Hyperparathyreoidismus[c]	1 / 41 (2,4 %)	0 / 18 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.
Hyperparathyreoidismus[d]	2 / 41 (4,9 %)	0 / 18 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.
Studie gegen Sevelamerkarbonat					
PA-CL-05A[a,e]					
Hyperparathyreoidismus[c]	33 / 537 (6,1 %)	17 / 251 (6,8 %)	0,907 [0,515; 1,597] 0,736	0,901 [0,492; 1,651] 0,736	0,628 [-3,214; 4,470] 0,749
Hyperparathyreoidismus[f]	208 / 537 (38,7 %)	90 / 251 (35,9 %)	1,080 [0,887; 1,315] 0,442	1,131 [0,829; 1,543] 0,438	-2,877 [-11,965; 6,211] 0,535
PA-CL-05A/05B[a,e]					
Hyperparathyreoidismus[c]	48 / 537 (8,9 %)	39 / 251 (15,5 %)	0,575 [0,388; 0,854] 0,006	0,534 [0,339; 0,839] 0,006	6,599 [1,106; 12,092] 0,019
Hyperparathyreoidismus[f]	224 / 537 (41,7 %)	127 / 251 (50,6 %)	0,824 [0,704; 0,965] 0,017	0,699 [0,517; 0,944] 0,020	8,884 [-1,473; 19,242] 0,093

a: Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

b: Auswertung des SAF N = 59

c: Hyperparathyreoidismus: Definition auf der Basis der „preferred terms" unter Verwendung von adaptierten SMQ Gruppen.

d: Hyperparathyreoidismus basierend auf Laborkriterien während der Behandlungszeit.

e: Auswertung des SAF N = 788

f: Basierend auf Laborkriterien zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen Studienbeginn und Studienende.
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
HCl = Hydrochlorid
In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.

In der Teilpopulation A2 der Studie PA-CL-03A trat bei einem Patienten unter der Behandlung mit PA21 ein nach PT ausgewerteter Hyperparathyreoidismus vor und bei zwei Patienten bei einer Auswertung nach Laborwerten. Bei keinem der mit Sevelamer behandelten Patiente strat ein Hyperparathyreoidismus, weder nach PTs, noch nach Laborwerten ausgewertet auf. Aufgrund der geringen Ereigniszahlen wurden keine weitergehenden statistischen Analysen dazu durchgeführt.

In der Teilpopulation A2 der Studie PA-CL-05A/05B war der Anteil der Patienten mit einem Hyperparathyreoidismus, ausgewertet nach PTs, im PA21-Behandlungsarm mit 8,9 % niedriger als im Sevelamerkarbonat-Behandlungsarm (15,5 %). Dieser Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen war statistisch signifikant (p = 0,006). Ein anhand von Laborwerten ausgewerteter Hyperparathyreoidismus, kam im PA21-Behandlungsarm ebenfalls bei weniger Patienten vor als im Sevelamerkarbonat-Behandlungsarm (41,7 % vs. 50,6 %). Dieser Unterschied war mit einem p-Wert von 0,017 (RR) bzw. 0,020 (OR) ebenfalls statistisch signifikant.

Die Ergebnisse der Auswertung des ersten Teils der Studie, PA-CL-05A, unterscheiden sich in Bezug auf diesen Endpunkt von den Ergebnissen der Gesamtstudie: Ein vergleichbarer Anteil Patienten der Teilpopulation A2 zeigte einen Hyperparathyreoidismus auf Basis der Auswertung von PTs (PA21: 6,1 %; Sevelamer: 6,8 %; p = 0,736). Auf Basis der Auswertung von Laborwerten, trat jedoch bei einem größeren Anteil PA21 Patienten ein Hyperparathyreoidismus auf, als unter Sevelamer, wobei dieser Unterschied jedoch statistisch nicht signifikant war (38,7 % vs. 35,9 %; p = 0,442).

4.3.1.3.3.4.10 <Endpunkt Patienten mit Diarrhö> – RCT

Tabelle 4-292: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Diarrhö> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Studien	PA21	Vergleichstherapie	PA21 vs. Vergleichstherapie		
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Studie gegen Sevelamer HCl: PA-CL-03A[a.b]					
Milde Diarrhö	3 / 41 (7,3 %)	0 / 18 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.
Moderate Diarrhö	0 / 41 (0,0 %)	2 / 18 (11,1 %)	n.a.	n.a.	n.a.
Schwere Diarrhö	0 / 41 (0,0 %)	0 / 18 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.
Studie gegen Sevelamerkarbonat					
PA-CL-05A[a,c]					
Milde Diarrhö	85 / 537 (15,8 %)	13 / 251 (5,2 %)	3,056 [1,739; 5,372] <0,001	3,443 [1,881; 6,301] <0,001	-10,649 [-15,037; -6,262] <0,001
Moderate Diarrhö	28 / 537 (5,2 %)	7 / 251 (2,8 %)	1,870 [0,828; 4,222] 0,132	1,917 [0,826; 4,451] 0,130	-2,425 [-5,253; 0,403] 0,093
Schwere Diarrhö	1 / 537 (0,2 %)	1 / 251 (0,4 %)	0,467 [0,029; 7,443] 0,590	0,466 [0,029; 7,487] 0,590	0,212 [-0,650; 1,074] 0,629
PA-CL-05A/05B[a,c]					
Milde Diarrhö	97 / 537 (18,1 %)	20 / 251 (8,0 %)	2,267 [1,435; 3,582] < 0,001	2,546 [1,534; 4,227] < 0,001	-10,095 [-15,107; -5,084] < 0,001
Moderate Diarrhö	31 / 537 (5,8 %)	10 / 251 (4,0 %)	1,449 [0,722; 2,909] 0,297	1,476 [0,712; 3,061] 0,295	-1,789 [-4,987; 1,409] 0,273
Schwere Diarrhö	1 / 537 (0,2 %)	2 / 251 (0,8 %)	0,234 [0,021; 2,565] 0,234	0,232 [0,021; 2,574] 0,234	0,611 [-0,552; 1,774] 0,303
a: Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]					

b: Auswertung des SAF N = 59
c: Auswertung des SAF N = 788
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
HCl = Hydrochlorid
In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.
Pro Patient wurde die Diarrhö mit dem höchsten Schweregrad gezählt. Der Schweregrad wurde durch den Prüfarzt evaluiert.

In der Teilpopulation A2 der Studie PA-CL-03A waren im Sevelamer HCl-Behandlungsarm keine und im PA21-Behandlungsarm drei Patienten (7,3 %) von einer milden Diarrhö betroffen. Eine moderate Diarrhö trat bei zwei Sevelamer HCl-Patienten (11,1 %) auf, während bei den mit PA21 behandelten Patienten kein einziger Patient von einer moderaten Diarrhö betroffen war. In der PA-CL-03A Studie war in der Teilpopulation A2 kein einziger Patient von einer schweren Diarrhö betroffen. Aufgrund der geringen Ereigniszahlen wurden diese Ergebnisse keinen weitergehenden statistischen Analysen unterworfen.

In der Teilpopulation der Studie PA-CL-05A/05A gab es im PA21-Behandlungsarm mehr Patienten mit einer milden Diarrhö als im Sevelamerkarbonat-Behandlungsarm (18,1 % vs. 8,0 %). Dieser Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen war statistisch signifikant ($p < 0,001$). Bei der moderaten Diarrhö war der Anteil an Patienten mit 5,8 % der PA21-Patienten und 4,0 % der Sevelamer-karbonat-Patienten vergleichbar. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant ($p = 0,297$). Patienten mit schwerer Diarrhö traten in der Teilpopulation A2 der Studie PA-CL-05A/05B in beiden Behandlungsarmen vergleichbar selten auf (0,2 % bei PA21 vs. 0,8 % bei Sevelamerkarbonat; $p = 0,234$).

Die Auswertung des ersten Teils dieser Studie, PA-CL-05A, zeigt ein ähnliches Bild wie die Auswertung der Gesamtstudie, indem ein höherer Anteil PA21 Patienten milde Diarrhö berichtet (15,8 % vs. 5,2 %), wobei dieser Unterschied auch signifikant war ($p < 0,001$). Ein

höherer Anteil PA21 Patienten berichtet außerdem moderate Diarrhö (5,2 % vs. 2,8 %), wobei hier der Unterschied nicht signifikant war (p = 0,132). Mit einem Anteil von 0,4 % bei den Sevelamer Patienten und einem Anteil von 0,2 % bei den PA21 Patienten trat die schwere Diarrhö insgesamt selten auf. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war nicht signifikant (p = 0,590). Es fällt dabei auf, dass die Patienten, die von Diarrhö berichten, dies größtenteils schon innerhalb des ersten Teils der Studie taten, wohingegen die Sevelamer Patienten, die von Diarrhö berichten gleichmäßiger über den gesamten Studienzeitraum verteilt sind.

Dabei ist anzumerken, dass Fälle von schwerwiegender Diarrhö, die in der Gesamtpopulation zum Studienabbruch führten mit 0,0 % der PA21 Patienten und 0,3 % der Sevelamer Patienten in beiden Gruppen praktisch nicht auftraten (siehe Tabelle 4-96). [Vifor Pharma 2013]

Tabelle 4-293: Übersicht über schwerwiegende UEs, die zum Studienabbruch führten (SS = 1.055) [Vifor Pharma 2013]

	PA-CL-0 5 A/P A-CL-0 5B[(1)] (SS), zusammengefasst		PA-CL-05B (SS5B)	
Von MedDRA SOC bevorzugter Begriff	**PA21 (N=707) n (%) E**	**Sevelamer (N=348) n (%) E**	**PA21 (N=391) n (%) E**	**Sevelamer (N=267) n (%) E**
Jegliches schwerwiegendes therapiebedingtes, unerwünschtes Ereignis, das zum Ausscheiden führt	26 (3,7%) 34	16 (4,6%) 20	8 (2,0%) 9	4 (1,5%) 7
Herzprobleme	10 (1,4%) 10	2 (0,6%) 2	3 (0,8%) 3	0 (0,0%) 0
Akuter Myokardinfarkt	3 (0,4%) 3	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0
Herzstillstand	2 (0,3%) 2	1(0,3%) 1	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0
Kardiorespiratorisches Versagen	2 (0,3%) 2	1 (0,3%) 0	1 (0,3%) 1	0 (0,0%) 0
Angina pectoris	1 (0,1%) 1	0 (0,0%) 0	1 (0,3%) 1	0 (0,0%) 0
Kongestives Herzversagen	1 (0,1%) 1	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0
Myokardinfarkt	1 (0,1%) 1	0 (0,0%) 0	1 (0,3%) 1	0 (0,0%) 0
Magen-Darm-Störungen	5 (0,7%) 6	4 (1,1%) 4	1 (0,3%) 1	1 (0,4%) 1
Blutung eines Zwölffingerdarmgeschwürs	1 (0,1%) 1	1 (0,3%) 1	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0
Hämorrhagische Duodenitis	1 (0,1%) 1	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0
Magenstörung	1 (0,1%) 1	0 (0,0%) 0	1 (0,3%) 1	0 (0,0%) 0
Bauchfellentzündung	1 (0,1%) 1	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	0 (0 0%) 0
Nabelbruch	1 (0,1%) 1	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0
Blutung im oberen Magen-Darm-Bereich	1 (0,1%) 1	0 (0,0%) 0	1 (0,3%) 1	0 (0,0%) 0
Diarrhö	0 (0,0%) 0	1 (0,3%) 1	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0
Blutung im Magen-Darm-Bereich	0 (0,0%) 0	1 (0,3%) 1	0 (0,0%) 0	1 (0,4%) 1
Nekrose im Magen-Darm-Bereich	0 (0,0%) 0	1 (0,3%) 1	0 (0,0%) 0	0 (0 0%) 0

Die beobachteten Studienabbrüche aufgrund von Diarrhö fanden in der PA21 Gruppe mehrheitlich zu einem frühen Zeitpunkt innerhalb der Studie statt, während sie in der Sevelamer Gruppe gleichmäßiger über den gesamten Studienzeitraum verteilt stattfanden (Tabelle 4-97). [Vifor Pharma 2013]

Tabelle 4-294: Übersicht über den Zeitpunkt des Beginns von zum Studienabbruch führenden UEs bei ≥ 0,5 % der Studienteilnehmer (SAF = 1,055) [Vifor Pharma 2013]

	PA21 (N=707)					**Sevelamer (N=348)**				
Bevorzugter Begriff	**<4 Wochen**	**4 bis< 12 Wochen**	**12 bis< 24 Wochen**	**24 bis< 36 Wochen**	**≥ 36 Wochen**	**<4 Wochen**	**4 bis< 12 Wochen**	**12 bis< 24 Wochen**	**24 bis< 36 Wochen**	**≥ 36 Wochen**
	n (%) E	**n (%) E**	**n (%) E**	**n (%) E**	**n (%) E**	**n (%) E**	**n (%) E**	**n (%) E**	**n (%) E**	**n (%) E**
Jegliches therapiebedingtes, unerwünschtes Ereignis	45 (6,4%) 63	35 (5,3%) 47	25 (4,2%) 29	19 (3,7%) 19	12 (3,4%) 12	4 (1,1%) 9	8 (2,3%) 11	8 (2,5%) 9	3 (1,0%) 3	9 (3,6%) 10
Diarrhö	14(2,0%) 14	6 (0,9%) 6	3 (0,5%) 3	2 (0,4%) 2	0 (0 ,0%) 0	1 (0,3%) 1	1 (0,3%) 1	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0
Übelkeit	6 (0,8%) 6	4 (0,6%) 4	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	0 (0 ,0%) 0	2 (0,6%) 2	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0
Anormaler Geschmack des Produkts	6 (0,8%) 6	4 (0,6%) 4	1 (0,2%) 1	2 (0,4%) 2	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	1 (0,3%) 1	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0
Erbrechen	4 (0,6%) 4	1 (0,2%) 1	1 (0,2%) 1	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	2 (0,6%) 2	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	0 (0 0%) 0
Verstopfung	3 (0,4%) 3	4 (0,6%) 4	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	2 (0,6%) 2	2 (0,6%) 2	1 (0,3%) 1	0 (0,0%) 0	0 (0 0%) 0
Hyperphosphatämie	1 (0,1%) 1	4 (0,6%) 4	5 (0,8%) 5	8 (1,6%) 8	5 (1,4%) 5	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	1 (0,3%) 1	6 (2,4%) 6
Anstieg des Blutphosphorgehalts	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	3 (0,5%) 3	1 (0,2%) 1	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	1 (0,4%) 1
Blähungen	2 (0,3%) 2	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	2 (0,6%) 2	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0

Anmerkungen: E = Gesamtanzahl der unerwünschten Ereignisse: n = Anzahl der Testpersonen, wobei jede Testperson nur einmal für jedes unerwünschte Ereignis zählt: SS = Sicherheitssollwert: TEAE = Therapiebedingtes, unerwünschtes Ereignis (Treatment-emergent adverse event)

Quelle: Abschnitt 14.3. Tabelle 14.3.17.3.

Dasselbe Muster wurde auch für Patienten mit Diarrhö beobachtet, deren Diarrhö nicht zum Studienabbruch führte (Tabelle 4-98).

Tabelle 4-295: Übersicht über den Zeitpunkt des Beginns von gastrointestinalen UEs bei ≥ 2,0 % der Studienteilnehmer (SAF = 1,055) [Vifor Pharma 2013]

	PA21 (N=707)					**Sevelamer (N=348)**				
Bevorzugter Begriff	**<4 Wochen**	**4 bis< 12 Wochen**	**12 bis< 24 Wochen**	**24 bis< 36 Wochen**	**≥ 36 Wochen**	**<4 Wochen**	**4 bis< 12 Wochen**	**12 bis< 24 Wochen**	**24 bis< 36 Wochen**	**≥ 36 Wochen**
	n (%) E	**n (%) E**	**n (%) E**	**n (%) E**	**n (%) E**	**n (%) E**	**n (%) E**	**n (%) E**	**n (%) E**	**n (%) E**
Jegliches therapiebedingtes, unerwünschtes Ereignis im Magen-Darm-Bereich	200 (2S,3%) 299	130 (19,5%) 200	79 (13,3%) 120	63 (12,4%) 98	48 (13,5%) 71	55 (15,8%) 84	52 (15,2%) SO	34 (10,7%) 47	28 (9,7%) 52	28 (11,1%) 39
Stuhlgang verfärbt	102 (14,4%) 102	8 (1,2%) 9	1 (0,2%) 1	3 (0,6%) 3	1 (0,3%) 1	1 (0,3%) 1	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	1 (0,4%) 1
Diarrhö	81 (11,5%) 88	51 (7,7%) 55	34 (5,7%) 40	22 (4,3%) 27	15 (4,2%) 18	16 (4,6%) Id	6 (1,8%) 6	7 (2,2%) 8	9(3,1%) 11	5 (2,0%) 6
Übelkeit	21 (3,0%) 21	20 (3,0%) 20	10 (1,7%) 14	12 (2,4%) 14	12 (3,4%) 12	17 (4,9%) 18	17(5,0%) 18	4 (1,3%) 4	9 (1,3%) 9	3 (1,2%) 4
Verstopfung	12 (1,7%) 12	16 (2,4%) 16	4 (0,7%) 4	3 (0,6%) 3	8 (2,2%) S	7 (2,0%) 8	14 (4,1%) 14	3 (0,9%) 3	2 (0,7%) 2	3 (1,2%) 3
Erbrechen	12(1,7%) 13	14 (2,1%) 14	6(1,0%)d	9 (1,8%) 11	5 (1,4%) 6	9 (2,6%) 10	7 (2,1%) 8	4 (1,3%) 4	8 (2,8%) 8	6 (2,4%) 7

Anmerkungen: E = Gesamtanzahl der unerwünschten Ereignisse: GI = Magen-Darm-Bereich: n = Anzahl der Testpersonen, wobei jede Testperson nur einmal für jedes unerwünschte Ereignis zählt; PT = Bevorzugter Begriff: SS = Sicherheitssollwert,
TEAE = Therapiebedingtes, unerwünschtes Ereignis (treatment-emergent adverse event)
Quelle: Abschnitt 14.3. Tabelle 14.3.9.4.

In den meisten Fällen war die Diarrhö nur vorübergehender Natur ([Vifor Pharma 2013]

Tabelle 4-99; Tabelle 4-100). [Vifor Pharma 2013] Bei 25,7 % der insgesamt 167 mit PA21 behandelten Patienten, die während der gesamten Studienzeit von Diarrhö berichteten trat dies während der ersten sieben Tage nach Behandlungsbeginn auf. [Vifor Pharma 2013] Nur 7 (17,5 %) der 40 mit Sevelamer behandelten Patienten, die insgesamt von Diarrhö berichteten, berichteten dies innerhalb der ersten

sieben Tage nach Behandlungsbeginn. [Vifor Pharma 2013] Patienten, bei denen Diarrhö frühzeitig nach Behandlungsbeginn auftrat erholten sich während der Behandlung. 40 der insgesamt 43 PA21 Patienten (93,0 %), die während der ersten sieben Tage nach Behandlungsbeginn von Diarrhö berichteten erholten sich oder es trat eine Verbesserung der Diarrhö ein. Keiner der PA21 Patienten berichtete dabei von einer Verschlechterung der Diarrhö. Ein ähnliches Bild (dass die Mehrheit sich erholte oder eine Besserung eintrat) zeigte sich ebenfalls, wenn das erste UE „Diarrhö“ während der gesamten Studienzeit von PA-CL-05A/05B betrachtet wird.

In diesem Zusammenhang ist es wichtig, dass die Operationalisierung des Endpunkts „Diarrhö“ Ausdrücke wie „loser Stuhlgang“ und „weicherer Stuhl“ umfasste. Dabei wurde „wässrige Diarrhö“ nur überaus selten berichtet (1 Patient, 0,1 % der PA21 Gruppe). [Vifor Pharma 2013]

Tabelle 4-296: Übersicht über das Ergebnis des ersten UEs „Diarrhö“ für alle Patienten, die innerhalb der ersten 7 Tage nach Behandlungsbeginn „Diarrhö“ berichteten (N = 50) [Vifor Pharma 2013]

Ergebnis	**PA21 (N=43) n (%)**	**Sevelamer (N=7) n (%)**
Genesen	39 (90,7%)	7 (100,0%)
Genesen mit Folgekrankheit	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Verbesserter Zustand	1 (2,3%)	0 (0,0%)
Schlechterer Zustand	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Noch laufende Betreuung	3 (7,0%)	0 (0,0%)
Verstorben	0 (0,0%)	0 (0,0%)
TEAE = Treatment-emergent adverse event Quelle: Abschnitt 14.3. Tabelle 14.3.22.1		

Tabelle 4-297: Übersicht über das Ergebnis des ersten UEs „Diarrhö“ für alle Patienten, die zu irgendeinem Zeitpunkt während der Studie PA-CL-05A und PA-CL-05B „Diarrhö“ berichteten (N = 207) [Vifor Pharma 2013]

Ergebnis	**PA21 (N=167) n (%)**	**Sevelamer (N=40)[(1)] n (%)**
Genesen	137 (82,0%)	36 (90,0%)
Genesen mit Folgekrankheit	1 (0,6%)	0 (0,0%)
Verbesserter Zustand	15 (9,0%)	0 (0,0%)
Schlechterer Zustand	2 (1,2%)	0 (0,0%)
Noch laufende Betreuung	12 (7,2%)	2 (5,0%)
Verstorben	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Das Ergebnis für 1 Testperson ist nicht bekannt, diese Testperson wird nicht in die Ergebnisse aufgenommen, TEAE = Treatment-emergent adverse event Quelle: Abschnitt 14.3. Tabelle 14.3.22.2		

Da die Teilpopulation A2 die Mehrheit der Patienten in der Gesamtpopulation (74,5 % in der FAS, 74,7 % in der SAF) umfasst, ist anzunehmen, dass diese Beobachtungen für die Gesamtpopulation auch auf die Teilpopulation A2 übertragbar sind.

4.3.1.3.3.4.11 <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen> – RCT

Tabelle 4-298: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Studien	**PA21**	**Vergleichstherapie**	**PA21 vs. Vergleichstherapie**		
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert**	**Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert**	**Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert**
Studie gegen Sevelamer HCl PA-CL-03A[a,b]					
Übelkeit	1 / 41 (2,4 %)	1 / 18 (5,6 %)	0,439 [0,029; 6,637] 0,552	0,425 [0,025; 7,197] 0,553	3,117 [-8,775; 15,008] 0,607
Übelkeit (SUE)	0 / 41 (0,0 %)	0 / 18 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.
Erbrechen	1 / 41 (2,4 %)	1 / 18 (5,6 %)	0,439 [0,029; 6,637] 0,552	0,425 [0,025; 7,197] 0,553	3,117 [-8,775; 15,008] 0,607
Erbrechen (SUE)	0 / 41 (0,0 %)	0 / 18 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.
Verringerter Appetit	0 / 41 (0,0 %)	0 / 18 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.
Verringerter Appetit (SUE)	0 / 41 (0,0 %)	0 / 18 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.
Obstipation	0 / 41 (0,0 %)	0 / 18 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.
Obstipation (SUE)	0 / 41 (0,0 %)	0 / 18 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.
GI Störungen (SUE)	0 / 41 (0,0 %)	1 / 18 (5,6 %)	n.a.	n.a.	n.a.
Studie gegen Sevelamerkarbonat					
PA-CL-05A[a,c]					
Übelkeit	37 / 537 (6,9 %)	33 / 251 (13,1 %)	0,524 [0,336; 0,818] 0,004	0,489 [0,298; 0,802] 0,005	6,257 [1,252; 11,262] 0,014
Übelkeit (SUE)	0 / 537 (0,0 %)	0 / 251 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.

Studien	PA21	Vergleichstherapie	PA21 vs. Vergleichstherapie		
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Erbrechen	22 / 537 (4,1 %)	15 / 251 (6,0 %)	0,686 [0,362; 1,299] 0,247	0,672 [0,343; 1,319] 0,248	1,879 [-1,596; 5,354] 0,289
Erbrechen (SUE)	1 / 537 (0,2 %)	0 / 251 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.
Verringerter Appetit	8 / 537 (1,5 %)	8 / 251 (3,2 %)	0,467 [0,177; 1,231] 0,124	0,459 [0,170; 1,238] 0,124	1,697 [-0,740; 4,135] 0,172
Verringerter Appetit (SUE)	0 / 537 (0,0 %)	0 / 251 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.
Obstipation	22 / 537 (4,1 %)	19 / 251 (7,6 %)	0,541 [0,298; 0,981] 0,043	0,522 [0,277; 0,982] 0,044	3,473 [-0,337; 7,283] 0,074
Obstipation (SUE)	0 / 537 (0,0 %)	0 / 251 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.
GI Störungen (SUE)	15 / 537 (2,8 %)	4 / 251 (1,6 %)	1,753 [0,588; 5,227] 0,314	1,774 [0,583; 5,402] 0,313	-1,200 [-3,306; 0,907] 0,264
PA-CL-05A/05B[a,c]					
Übelkeit	48 / 537 (8,9 %)	41 / 251 (16,3 %)	0,547 [0,371; 0,807] 0,002	0,503 [0,322; 0,786] 0,003	7,396 [1,793; 12,999] 0,010
Übelkeit (SUE)	0 / 537 (0,0 %)	0 / 251 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.
Erbrechen	31 / 537 (5,8 %)	25 / 251 (10,0 %)	0,580 [0,350; 0,960] 0,034	0,554 [0,320; 0,960] 0,035	4,187 [-0,214; 8,589] 0,062
Erbrechen (SUE)	1 / 537 (0,2 %)	1 / 251 (0,4 %)	0,467 [0,029; 7,443] 0,590	0,466 [0,029; 7,487] 0,590	0,212 [-0,650; 1,074] 0,629
Verringerter Appetit	10 / 537 (1,9 %)	12 / 251 (4,8 %)	0,390 [0,171; 0,889] 0,025	0,378 [0,161; 0,887] 0,025	2,919 [-0,022; 5,860] 0,052
Verringerter Appetit (SUE)	0 / 537 (0,0 %)	0 / 251 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.

Studien	PA21	Vergleichstherapie	PA21 vs. Vergleichstherapie		
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Obstipation	28 / 537 (5,2 %)	22 / 251 (8,8 %)	0,595 [0,347; 1,019] 0,058	0,573 [0,321; 1,022] 0,059	3,551 [-0,590; 7,691] 0,093
Obstipation (SUE)	0 / 537 (0,0 %)	0 / 251 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.
GI Störungen (SUE)	22 / 537 (4,1 %)	11 / 251 (4,4 %)	0,935 [0,460; 1,898] 0,852	0,932 [0,445; 1,953] 0,852	0,286 [-2,819; 3,390] 0,857

a: Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]
b: Auswertung des SAF N = 59
c: Auswertung des SAF N = 788
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
HCl = Hydrochlorid
UE = unerwünschtes Ereignis
SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.
Jeder Patient wurde nur einmal pro UE gezählt.

Der Anteil Patienten der Teilpopulation A2 der Studie PA-CL-03A mit Übelkeit und Erbrechen war unter PA21 geringer als unter Sevelamer HCl (Übelkeit: 2,4 % vs. 5,6 %; Erbrechen: 2,4 % vs. 5,6 %), wobei der Unterschied in beiden Fällen jedoch statistisch nicht

signifikant war (p = 0,552 für beide). Kein Patient litt in der Teilpoulation A2 dieser Studie an Obstipation oder verringertem Appetit. Als SUE berichtete Übelkeit, Erbreichen, Verringerter Appetit oder Obstipation trat bei keinem Patienten der PA21 oder der Sevelamer Gruppen auf. Als SUE berichtete gastrointestinale Störungen insgesamt traten bei keinem PA21 Patienten und nur bei einem Sevelamer Patienten (5,6 %) auf. Aufgrund der geringen Ereigniszahlen wurden keine weiterführenden statistischen Analysen durchgeführt.

In der Teilpopulation A2 der Studie PA-CL-05A/05B traten alle vier hier berichteten gastrointestinalen Störungen (Übelkeit, Erbrechen, Verringerter Appetit und Obstipation) im Sevelamer-Behandlungsarm häufiger auf: 16,3 % der Sevelamerkarbonat-Patienten litten an Übelkeit, jedoch nur 8,9 % der PA21-Patienten. Mit 10,0 litten ebenfalls mehr mit Sevelamerkarbonat behandelte Patienten an Erbrechen, jedoch nur 5,8 % der mit PA21 behandelten Patienten. 4,8 % der Sevelamer-Patienten hatten einen verringerten Appetit, jedoch nur 1,9 % der PA21-Patienten. Obstipation trat bei 8,8 % der mit Sevelamerkarbonat behandelten Patienten auf. Der entsprechende Anteil bei den PA21-Patienten betrug nur 5,2 %. Diese Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen waren für drei der vier hier berichteten gastrointestinalen Störungen statistisch signifikant (Übelkeit: p = 0,002; Erbrechen: p = 0,034, Verringerter Appetit: p = 0,025). Es trat bei keinem Patienten der PA21 oder der Sevelamer Behandlungsgruppe eine als SUE klassifizierte Übelkeit, Verringerter Appetit oder Obstipation auf. Je ein Patient der PA21 und der Sevelamer Gruppe erlitten ein als SUE klassifiziertes Erbrechen (0,2 % vs. 0,4 %; p = 0,590). Als SUE klassifizierte gastrointestinale Störungen insgesamt traten bei einem vergleichbaren Anteil Patienten mit 4,1 % der mit PA21 behandelten und 4,4 % der mit Sevelamer behandelten Patienten auf. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war nicht signifikant (p = 0,852).

Die Analyse des ersten Teils dieser Studie, PA-CL-05A, zeigt ein vergleichbares Bild: Ein größerer Anteil mit Sevelamer behandelter Patienten erlitt Übelkeit (13,1 % vs. 6,9 %), Erbrechen (6,0 % vs. 4,1 %), Verringerter Appetit (3,2 % vs. 1,5 %) und Obstipation (7,6 % vs. 4,1 %). Dabei waren die in Bezug auf die Übelkeit und die Obstipation bezogenen Unterschiede signifikant (p = 0,004 und 0,043, respektive). Als SUE klassifizierte Übelkeit, Verringerter Appetit und Obstipation traten in dieser Auswertung des ersten Teils der Studie in der Teilpopulation A2 weder in der PA21 Gruppe, noch in der Sevelamer Gruppe auf. Ein Patient der PA21 Gruppe erlitt ein als SUE klassifiziertes Erbrechen (0,2 %), jedoch kein Patient der Sevelamer Patient. Aufgrund der geringen Ereigniszahlen wurde keine weitere statistische Analyse durchgeführt. Der Anteil Patienten mit als SUE klassifizierten gastrointestinalen Störungen war mit 2,8 % in der PA21 Gruppe grösser als in der Sevelamer Gruppe (1,6 %), wobei der Unterschied nicht signifikant war (p = 0,314).

4.3.1.3.3.4.12 <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Blutungen> – RCT

Tabelle 4-299: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Blutungen> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Studien	PA21	Vergleichstherapie	PA21 vs. Vergleichstherapie		
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Studie gegen Sevelamer HCl					
PA-CL-03A[a,b]	0 / 41 (0,0 %)	0 / 18 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.
Studie gegen Sevelamerkarbonat					
PA-CL-05A[a,c]	6 / 537 (1,1 %)	4 / 251 (1,6 %)	0,701 [0,200; 2,462] 0,580	0,698 [0,195; 2,495] 0,580	0,476 [-1,323; 2,276] 0,604
PA-CL-05A/05B[a,c]	9 / 537 (1,7 %)	9 / 251 (3,6 %)	0,467 [0,188; 1,163] 0,102	0,458 [0,180; 1,169] 0,102	1,910 [-0,676; 4,496] 0,148

a: Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]
b: Auswertung des SAF N = 59
c: Auswertung des SAF N = 788
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
HCl = Hydrochlorid
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.

In der Teilpopulation A2 der Studie PA-CL-03A traten weder unter PA21 noch unter Sevelamer HCl gastrointestinalen Blutungen auf. Der Anteil der Patienten mit gastrointestinalen Blutungen in der Teilpopulation A2 der Studie PA-CL-05A/05B war mit 3,6 % im Sevelamer-karbonat-Arm höher als im PA21-Arm (1,7 %). Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant (p = 0,102). Im ersten Teil dieser Studie waren die Patienten mit gastrointestinaler Blutung relativ gleichmäßig über die beiden Behandlungsgruppen verteilt (PA21: 1,1 %; Sevelamer: 1,6 %; p = 0,580).

4.3.1.3.3.4.13 <Endpunkt Patienten mit Hyperkaliämie> – RCT

Tabelle 4-300: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hyperkaliämie> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Studien	PA21	Vergleichstherapie	PA21 vs. Vergleichstherapie		
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Studie gegen Sevelamer HCl					
PA-CL-03A[a,b]	0 / 41 (0,0 %)	0 / 18 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.
Studie gegen Sevelamerkarbonat					
PA-CL-05A[a,c]	20 / 537 (3,7 %)	8 / 251 (3,2 %)	1,169 [0,522; 2,617] 0,705	1,175 [0,510; 2,705] 0,705	-0,537 [-3,283; 2,209] 0,701
PA-CL-05A/05B[a,c]	30 / 537 (5,6 %)	17 / 251 (6,8 %)	0,825 [0,464; 1,467] 0,512	0,814 [0,440; 1,506] 0,513	1,186 [-2,603; 4,976] 0,540

a: Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]
b: Auswertung des SAF N = 59
c: Auswertung des SAF N = 788
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
HCl = Hydrochlorid
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.

In der Teilpopulation A2 der Studie PA-CL-03A traten weder unter PA21 noch unter Sevelamer HCl Hyperkaliämien auf. Der Anteil der Patienten mit Hyperkaliämie war in der entsprechenden Teilpopulation der Studie PA-CL-05A/05B unter PA21 mit 5,6 % niedriger als unter Sevelamer mit 6,8 %, wobei dieser Unterschied nicht signifikant war (p = 0,512). Im ersten Teil der Studie war der Anteil Patienten mit Hyperkaliämie mit 3,7 % im PA21 Behandlungsarm dem im Sevelamer Behandlungsarm vergleichbar (3,2 %; p = 0,705).

4.3.1.3.3.4.14 <Endpunkt Patienten mit Anämie> – RCT

Tabelle 4-301: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Anämie> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Studien	PA21	Vergleichstherapie	PA21 vs. Vergleichstherapie		
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Studie gegen Sevelamer HCl					
PA-CL-03A[a,b]					
Anämie	1 / 41 (2,4 %)	0 / 18 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.
Anämie (SUE)	0 / 41 (0,0 %)	0 / 18 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.
Studie gegen Sevelamerkarbonat					
PA-CL-05A[a,c]					
Anämie	16 / 537 (3,0 %)	16 / 251 (6,4 %)	0,467 [0,238; 0,919] 0,028	0,451 [0,222; 0,917] 0,028	3,395 [-0,053; 6,843] 0,054
Anämie (SUE)	2 / 537 (0,4 %)	3 / 251 (1,2 %)	0,312 [0,052; 1,853] 0,200	0,309 [0,051; 1,861] 0,200	0,823 [-0,625; 2,270] 0,265
PA-CL-05A/05B[a,c]					
Anämie	27 / 537 (5,0 %)	33 / 251 (13,1 %)	0,382 [0,235; 0,622] < 0,001	0,350 [0,205; 0,596] < 0,001	8,119 [3,249; 12,990] 0,001
Anämie (SUE)	2 / 537 (0,4 %)	6 / 251 (2,4 %)	0,156 [0,032; 0,767] 0,022	0,153 [0,031; 0,762] 0,022	2,018 [0,037; 3,999] 0,046

a: Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]
b: Auswertung des SAF N = 59
c: Auswertung des SAF N = 788
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus

RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
KI = Konfidenzintervall
HCl = Hydrochlorid
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.

In der Teilpopulation A2 der Studie PA-CL-03A trat bei einem Patienten unter PA21 (2,4 %), jedoch bei keinem Patienten unter Sevelamer HCl eine Anämie auf. Aufgrund der geringen Ereignisraten wurden keine weitergehenden statistischen Analysen durchgeführt. Weder bei den mit PA21 behandelten, noch bei den mit Sevelamer behandelten Patienten trat eine als SUE klassifizierte Anämie auf.

In der entsprechenden Teilpoulation der Studie PA-CL-05A/05B jedoch litt ein geringerer Anteil PA21 Patienten als Sevelamerkarbonat-Patienten an Anämie (5,0 % vs. 13,1 %). Mit einem p-Wert von < 0,001 war der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen auch statistisch signifikant. Ein geringerer Anteil mit PA21 behandelter Patienten litt an einer als SUE klassifizierten Anämie (0,4 % vs. 2,4 %). Dieser Unterschied war ebenfalls statistisch signifikant (p = 0,022).

Im ersten Teil dieser Studie, PA-CL-05A, war der Anteil PA21 Patienten mit Anämie ebenfalls geringer (3,0 % vs. 6,4 %). Dieser Unterschied war signifikant (p = 0,028). Der Anteil PA21 Patienten mit als SUE klassifizierten Anämie war auch im ersten Teil der Studie mit 0,4 % geringer als der entsprechende Anteil Sevelamer Patienten (1,2 %), wobei dieser Unterschied statistisch nicht signifikant war (p = 0,200).

4.3.1.3.4 Subgruppenanalysen – Teilpopulation (A2) RCT

Auch für die Teilpopulation A2 wurden mehrere potentielle Effektmodifikatoren einschließlich Alter, Geschlecht, Krankheitsstadium und Krankheitsschwere und Ländereffekte untersucht (Tabelle 4-302). Detaillierte Ergebnisse zu den Interaktionstermen für alle Populationen, Subgruppen und Endpunkte befinden sich in Tabelle 4-303, Tabelle 4-304 und Tabelle 4-305 am Ende dieses Abschnitts.

Tabelle 4-302: Übersicht über Planung und Durchführung von Subgruppenanalysen in Studie PA-CL-03A, PA-CL-05A und PA-CL-05A/05B (Gesamtpopulation und Teilpopulation A2)

Subgruppen	Studie PA-CL-03A	Studie PA-CL-05A	Studie PA-CL-05A/05B
Alter (< 65 Jahre; ≥ 65 Jahre)	Post-hoc	A priori	A priori
Geschlecht (männlich / weiblich)	Post-hoc	A priori	A priori
Dialysetyp (HD / PD)	-	A priori	A priori
Region (USA, EU, Rest der Welt)	Post-hoc	A priori	A priori
Rasse (PA-CL-03A: Weiß, / Schwarz / Asiatisch / Andere; PA-CL-05A & 05A/05B: Schwarz / Weiß / Andere)	Post-hoc	A priori	A priori
Ethnizität (Hispanisch / Nicht-hispanisch)	-	A priori	-
Vorherige Behandlung mit Sevelamer (Ja / Nein innerhalb 12 Monate vor Studie)	-	A priori	Post-hoc
Begleitmedikation (Kalzium, Vitamin D3 Analoga, Kalzimimetika; ja / nein)	Post-hoc	Post-hoc	Post-hoc

Alle zur Bildung bzw. Abgrenzung dieser Subgruppen verwendeten Schwellenwerte waren für die Studie PA-CL-05A a priori festgelegt worden und entsprechen akzeptierten Operationalisierungen für Subgruppen in dieser Indikation. [Vifor Pharma 2013]

Die einzige Ausnahme bildet die vom G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs geforderte Subgruppe mit und ohne Begleitmedikation. Die dabei einzuschließenden Medikamentenklassen wurden dabei vom G-BA vorgegeben. [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014]

Als Schwellenwert für einen Beleg für eine Effektmodifikation wurde, entsprechend den „Allgemeinen Methoden" des IQWiG, ein p-Wert für den Interaktionstest von $p \leq 0,05$ verwendet, ein p-Wert von $p > 0,05$ aber $\leq 0,2$ wurde als Hinweis für eine Effektmodifikation gesehen. [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWIG) 2013]

Es wurden weder für die Gesamtpopulation, noch für die Teilpopulation A2, noch für Subgruppen Meta-Analysen durchgeführt. Wesentlicher Grund hierfür sind die Unterschiede in der Behandlung der Patienten in den randomisierten kontrollierten Studien PA-CL-03A und PA-CL-05A/05B: Während Patienten in der Phase-II Studie PA-CL-03A eine fixe Dosis verabreicht bekamen, wurden Patienten in der Phase III Studie PA-CL-05A/05B mit einer individuell titrierten Dosis behandelt.

Studie PA-CL-03A

Für die Teilpopulation A2 der Studie PA-CL-03A lagen vier Hinweise, aber keine Belege für eine Interaktion vor.

Studie PA-CL-05A

Für die Teilpopulation A2 des ersten Teils der Studie PA-CL-05A/05B, PA-CL-05A, lagen 42 Hinweise auf Effektmodifikation und 19 Belege vor (Tabelle 4-304).

Studie PA-CL-05A/05B

Die Auswertung der Studie PA-CL-05A/05B über die gesamte Laufzeit der Studie ergab insgesamt 14 Belege und 33 Hinweise für eine Interaktion bei der Teilpopulation A2 (Tabelle 4-305).

Nachfolgend werden für PA-CL05A und PA-CL-05A/05B endpunktspezifisch jeweils die Ergebnisse derjenigen Subgruppen dargestellt,

- für deren Merkmal sich bei einem Endpunkt ein Beleg für eine Interaktion in der Gesamtpopulation zeigte und bei denen sich
- eine endpunktspezifische Abweichung zu den Resultaten der Teilpopulation A2 zeigt.

PA-CL-05A

Endpunkt „Compliance 70 – 120 %“

Für diesen Endpunkt mit hohem Verzerrungspotential ergab sich in der Auswertung der Teilpopulation A2 kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen bestätigten dieses Ergebnis für die primär für den deutschen Versorgungskontext relevante Populationskategorie „Weiß“ und „Andere“. Für die Kategorie „Schwarz“ zeigten die Subgruppenanalysen einen statistisch signifikanten Vorteil für Sucroferric Oxyhydroxide (68,4 % vs. 43,9 %).

Endpunkt „SF-36: Mental Component Score“

Bei der Auswertung der Teilpopulation A2 ergab sich im Hinblick auf diesen Endpunkt mit hohem Verzerrungspotential kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die Subgruppenanalyse bestätigte dieses Ergebnis für männliche Studienpatienten, bei weiblichen Studienpatienten hingegen bestand ein signifikanter Unterschied mit einem Vorteil für Sucroferric Oxyhydroxide.

Endpunkt „SF-36: Role Emotional Score“

Die Auswertung der Teilpopulation A2 ergab für diesen Endpunkt mit hohem Verzerrungspotential keinen Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Die Subgruppenanalyse bestätigte dies für die Populationskategorien „Weiß“ und „Schwarz“, in Bezug auf die Kategorie „Andere“ ergab sich ein signifikanter Unterschied zu Gunsten von Sevelamer. Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse bestätigten demnach aber das Ergebnis der Teilpopulation A2 für die primär für den deutschen Versorgungskontext relevanten Patienten.

Endpunkt „Tablettenlast“

Bei diesem Endpunkt mit niedrigem Verzerrungspotential bestand in der Teilpopulation A2 ein signifikanter Unterschied zu Gunsten der mit Sucroferric Oxyhydroxide behandelten Patienten. Die Ergebnisse der durchgeführten Subgruppenanalysen bestätigen dieses Resultat.

Endpunkt „Patienten mit UE“

Für diesen Endpunkt zeigte sich, bei hohem Verzerrungspotential, in der Teilpopulation A2 ein signifikanter Vorteil für Sevelamer. Die Subgruppenanalysen bestätigten dies für bereits in den 12 Monaten vor der Studie PA-CL-05A mit Sevelamer behandelte Patienten. Für nicht entsprechend vorbehandelte Patienten bestand jedoch kein Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen. Das Ergebnis der Teilpopulation A2 wird auch in der Ethnizitätskategorie „Hispanisch oder Latino“ bestätigt, nicht jedoch, für den deutschen Versorgungskontext relevanteren, Subgruppe „Nicht Hispanisch oder Latino“, für die kein signifikanter Unterschied bestand.

Endpunkt „Patienten mit Therapieabbruch wegen UE“

Die Auswertung der Teilpopulation A2 ergab, dass signifikant mehr mit Sucroferric Oxyhydroxide behandelte Patienten die Therapie aufgrund von UE abbrachen als mit Sevelamer behandelte Patienten – allerdings bei hohem Verzerrungspotential. Die Subgruppenanalysen bestätigten dies für die Gruppe von Patienten, die in den 12 Monaten vor der Studie bereits mit Sevelamer behandelt worden waren. Für die Gruppe der Patienten, die nicht bereits mit Sevelamer behandelt worden waren ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Endpunkt „Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: Moderate UE“

Für die Teilpopulation A2 zeigte sich, bezüglich dieses Endpunktes mit hohem Verzerrungspotential, kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die Subgruppenanalysen bestätigten dies für mit Hämodialyse behandelte Patienten. Bei mit Peritonealdialyse behandelten Patienten war der Anteil Patienten mit moderaten UE bei den mit Sucroferric Oxyhydroxide behandelten Patienten signifikant niedriger als bei mit Sevelamer behandelten Patienten (23,1 % vs. 62,5 %).

Endpunkt „Patienten mit Diarrhö: Moderate Diarrhö“

Für diesen Endpunkt mit hohem Verzerrungspotential ergab die Auswertung der Teilpopulation A2 keinen Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Die Subgruppenanalysen bestätigten dies für Patienten ≥ 65 Jahre. Bei Patienten < 65 Jahren war der Anteil Patienten mit moderater Diarrhö unter Sucroferric Oxyhydroxide signifikant größer als unter Sevelamer (4,7 % vs. 0,6 %).

Endpunkt „Patienten mit gastrointestinalen Störungen: Erbrechen“

Bezüglich dieses Ergebnisparameters mit hohem Verzerrungspotential zeigte sich in der Teilpopulation A2 kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Die Subgruppenanalysen bestätigten dies für Patienten < 65 Jahre. Bei Patienten ≥ 65 Jahre trat bei einem größeren Anteil Patienten mit Sevelamer Erbrechen auf als mit Sucroferric Oxyhydroxide (9,7 % vs. 2,2 %). Der Unterschied war statistisch signifikant.

Endpunkt „Patienten mit Obstipation“

In der Auswertung der Teilpopulation A2 im ersten Teil der Studie PA-CL-05A/05B, PA-CL-05A, ergab sich ein Vorteil für Sucroferric Oxyhydroxide gegenüber Sevelamer im Hinblick auf diesen Endpunkt mit hohem Verzerrungspotential. Die Subgruppenanalysen bestätigten dies für Patienten ohne Begleitmedikation. Bei Patienten mit Begleitmedikation ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Zusammenfassung PA-CL-05A

Die Subgruppenanalysen für den ersten Teil der Studie PA-CL-05A/05B, PA-CL-05A, bestätigten die Ergebnisse für die Teilpopulation A2 in Bezug auf den Endpunkt „Compliance 70 - 120 %“ für die für den deutschen Versorgungskontext relevanten Subgruppen, bei denen kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen besteht.

In Bezug auf den SF-36 Component Score „Mental component score“ bestätigten die Ergebnisse der männlichen Studienpatienten die Ergebnisse der Teilpopulation A2, für die weiblichen Studienpatienten bestand ein Vorteil für Sucroferric Oxyhydroxide. Hinsichtlich des „Role emotional score“ bestätigten die Ergebnisse der für den deutschen Versorgungskontext primär relevanten Subgruppe ebenfalls die Ergebnisse der Teilpopulation A2 (kein signifikanter Unterschied).

Betreffend die Tablettenlast bestätigten die Subgruppenanalysen den in der Teilpopulation A2 identifizierten Vorteil für Sucroferric Oxyhydroxide.

Die Subgruppenanalysen für den Endpunkt Patienten mit UE bestätigten den Vorteil für Sevelamer in der Teilpopulation A2 bei nicht mit Sevelamer behandelten Patienten nicht; bei dieser Subgruppe bestand kein signifikanter kein Unterschied. Dies ist konsistent mit dem Ergebnis für diese betreffend die Patienten mit Therapieabbruch wegen UE. Auch hier zeigte sich, im Gegensatz zur Teilpopulation A2 und der Gruppe mit Sevelamer vorbehandelter Patienten, kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Die Analyse der Teilpopulation A2 hinsichtlich des Endpunkts „Patienten mit moderaten UE“ zeigte keinen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die Ergebnisse für die betrachteten Subgruppen zeigen, dass dieses Resultat durch die in der Studie quantitativ dominierenden Hämodialysepatienten geprägt ist, während bei Peritonealdialysepatienten ein Vorteil für Sucroferric Oxyhydroxide bestand.

Für den Endpunkt „Patienten mit gastrointestinalen Störungen: Erbrechen“ zeigte die Gruppe der Patienten ≥ 65 Jahre einen Vorteil für Sucroferric Oxyhydroxide, während in der jüngeren Patientengruppe, wie auch in der Teilpopulation A2 insgesamt kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen bestand. Für den Endpunkt „Patienten mit gastrointestinalen Störungen: Obstipation“ konnte in der Teilpopulation A2 ein Vorteil für Sucroferric Oxyhydroxide gezeigt werden. Die Subgruppenanalysen bestätigten dies für Patienten ohne Begleitmedikation, für Patienten mit Begleitmedikation hingegen zeigte sich kein Unterschied zwischen Sucroferric Oxyhydroxide und Sevelamer.

PA-CL-05A/05B

Endpunkt „Compliance 70 – 120 %“

Die Auswertung der Teilpopulation A2 zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für diesen Endpunkt mit hohem Verzerrungspotential. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen bestätigten dieses Ergebnis für die Rassekategorien „Weiß“ und „Andere“. Für die Populationskategorie „Schwarz“ ergab sich ein Vorteil für Sucroferric Oxyhydroxide (72,4 % vs. 52,6 %), wobei der Unterschied signifikant war.

Endpunkt „Tablettenlast“

Die Ergebnisse der Auswertung der Studie PA-CL-05A/05B über den gesamten Zeitraum der Studie bestätigen die Ergebnisse der Auswertung der Teilpopulation A2 und der Subgruppen für den ersten Teil der Studie, PA-CL-05A. Sowohl Teilpopulation A2, wie auch alle Subgruppen hatten eine niedrigere Tablettenlast unter Sucroferric Oxyhydroxide als unter Sevelamer.

Endpunkt „Patienten mit Therapieabbruch wegen UE“

In der Auswertung der Teilpopulation A2 bestand für diesen Endpunkt mit hohem Verzerrungspotential ein signifikanter Unterschied: Die Anzahl Patienten mit Therapieabbruch wegen UE war unter Sucroferric Oxyhydroxide höher als unter Sevelamer. Die Subgruppenanalyse

zeigte, dass es in der Subgruppe von Patienten „mit Begleitmedikation“ bei den mit Sucroferric Oxyhydroxide behandelten Patienten zu mehr Studienabbrüchen kam, als unter Sevelamer (20,9 % vs. 7,4 %), wobei der Unterschied zwischen den beiden Gruppen signifikant war. In der Subgruppe der Patienten „ohne Begleitmedikation“ bestand kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Endpunkt „Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: milde UE“

Für diesen Endpunkt mit hohem Verzerrungspotential bestand in der Auswertung der Teilpopulation A2 ein signifikanter Unterschied zu Gunsten von Sevelamer. Die Subgruppenanalyse zeigte, dass bei Patienten der Region „EU“, wie bei Patienten der Region „US“ kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen bestand (Sucroferric Oxyhydroxide: 32,8 % vs. Sevelamer 41,2 %). Dies bedeutet, dass der Vorteil für Sevelamer, der in der Teilpopulation A2 identifiziert wurde von den Patienten in der Region „ROW“ getrieben ist, der für den deutschen Versorgungskontext nicht von primärer Relevanz ist.

Endpunkt „Patienten mit Hyperparathyreoidismus“ (Auswertung nach PT)

Die Auswertung dieses Endpunkts nach PT mit hohem Verzerrungspotential zeigte einen Vorteil für Sucroferric Oxyhydroxide für die Teilpopulation A2, wobei der Unterschied signifikant war. Die Subgruppenauswertung bestätigt dies für weibliche Studienpatienten (8,4 % vs. 23,5 %), wobei bei den Männern kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen bestand.

Endpunkt „Patienten mit Hyperparathyreoidismus“ (Auswertung nach Laborwerten)

Die Auswertung dieses Endpunkts mit hohem Verzerrungspotential nach Laborwerten bestätigt die Ergebnisse der Auswertung nach PT: Auch hier wurde der in der Auswertung der Teilpopulation A2 beobachtete Unterschied zu Gunsten von Sucroferric Oxyhydroxide von den Frauen getragen (43,5 % vs. 62,2 %). Bei den Männern bestand kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Endpunkt „Patienten mit Diarrhö: moderate Diarrhö“

In der Auswertung der Teilpopulation A2 der Studie PA-CL-5A wurde für diesen Endpunkt mit hohem Verzerrungspotential kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen konstatiert. Die Subgruppenanalysen bestätigten dies für Patienten ≥ 65 Jahre. In der Altersgruppe < 65 trat ein höherer Anteil Patienten mit moderater Diarrhö bei mit Sucroferric Oxyhydroxide behandelten Patienten auf (5,0 % vs. 0,6 %). Dieser Unterschied war signifikant.

Endpunkt „Patienten mit gastrointestinalen Störungen: Erbrechen“

Bei der Auswertung der Teilpopulation A2 bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen für diesen Endpunkt mit hohem Verzerrungspotential, der einen Vorteil für die mit Sucroferric Oxyhydroxide behandelten Patienten zeigte. In der Altersgruppe der Patienten < 65 Jahre bestand kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen, in der Altersgruppe ≥ 65 Jahre traten unter Sevelamer ein höherer Anteil Patienten mit Erbrechen auf als unter Sucroferric Oxyhydroxide.

Endpunkt „Patienten mit gastrointestinalen Blutungen“

Bei der Teilpopulation A2 der Studie PA-CL-05A bestand kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen in Bezug auf diesen Endpunkt mit hohem Verzerrungspotential. In der Altersgruppe < 65 Jahre bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. In der Altersgruppe ≥ 65 Jahre bestand aber ein signifikanter Unterschied: In der mit Sucroferric Oxyhydroxide behandelten Gruppe diesen Alters war der Anteil Patienten mit gastrointestinalen Blutungen geringer als in der mit Sevelamer behandelten Gruppe (1,5 % vs. 11,1 %). Die Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt zeigen demnach im Gegensatz zur Auswertung der Gesamtpopulation für eine Subgruppe (Alter ≥ 65 Jahre) einen signifikanten Vorteil für Sucroferric Oxyhydroxide.

Zusammenfassung PA-CL-0A/05B

Die Subgruppenanalysen der Teilpopulation A2 über die gesamte Laufzeit der Studie PA-CL-05A/05B bestätigten die Ergebnisse der Teilpopulation A2 in Bezug auf den Endpunkt „Compliance 70 - 120 %“ für die primär für den deutschen Versorgungskontext relevanten Patienten, bei denen kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen besteht.

Hinsichtlich der Tablettenlast bestätigten die Subgruppenanalysen den in der Teilpopulation A2 identifizierten Vorteil für Sucroferric Oxyhydroxide.

Die Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Patienten mit Therapieabbruch wegen UE“ bestätigten weiter die Ergebnisse der Teilpopulation A2, jedoch bestand ein bei Patienten ohne Begleitmedikation kein Unterschied zwischen den beiden Therapien, im Gegensatz zu dem Vorteil für Sevelamer bei der Teilpopulation A2 und den Patienten mit Begleitmedikation.

Die Analyse der Teilpopulation A2 hinsichtlich des Endpunkts „Patienten mit milden UE“ zeigte ebenfalls einen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu Gunsten von Sevelamer. Bei der Analyse des Subgruppenmerkmals Region bestand bzgl. der Merkmalsausprägung „EU“ aber bestand kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die Ergebnisse zum Endpunkt „Patienten mit Hyperparathyreoidismus“ in der Auswertung nach PT entsprechen den Ergebnissen diese Endpunkts in der Auswertung nach Laborwerten: Sowohl in der Teilpopulation A2, wie auch bei den weiblichen Patienten bestand ein Unterschied zu Gunsten von Sucroferric Oxyhydroxide, bei den männlichen Patienten bestand kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Die Ergebnisse der Subgruppe der mindestens 65-Jährigen bestätigte die Ergebnisse der Teilpopulation A2 in Hinblick auf den Endpunkt „Patienten mit moderater Diarrhö“, indem kein Unterschied zwischen Sucroferric Oxyhydroxide und Sevelamer bestand, bei den Patienten unter 65 Jahren bestand ein Vorteil für Sevelamer.

Für den Endpunkt „Patienten mit gastrointestinalen Störungen: Erbrechen“ zeigte sich sowohl für die Teilpopulation A2 und für die Altersgruppe ≥ 65 Jahre ein Vorteil für Sucroferric Oxyhydroxide, bei Patienten, die jünger als 65 Jahre waren gab es keinen Unterschied zwischen den Therapien. Im Hinblick auf den Anteil der Patienten mit gastrointestinalen Blutungen zeigte die Analyse der Teilpopulation A2 keinen Unterschied zwischen Sucroferric Oxyhydroxide und Sevelamer, bei den mindestens 65-Jährigen bestand ein Vorteil für Sucroferric Oxyhydroxide.

Ein homogener Trend eines subgruppenbildenden Merkmals über alle Endpunkte hinweg lässt sich auch aus den Subgruppenanalysen für die Teilpopulation A2 nicht ablesen.

Betrachtet man beide Populationen (Gesamt- und Teilpopulation A2) über PA-CL-05A und PA-CL-05A/B hinweg, so lässt sich bzgl. der Patienten mit Therapieabbrüchen aufgrund UE ein Einfluss zusätzlicher Therapien vermuten: „Patienten mit Begleitmedikation (Gesamtpopulation) bzw. „Vorbehandlung mit Sevelamer“ (Teilpopulation A2).

Betreffend Geschlecht zeigt sich eine Tendenz dazu, dass die Ergebnisse für die Gesamt- bzw. Teilpopulation A2 konsistent mit den Ergebnissen für die weiblichen Patienten sind: Dies betrifft in der Gesamtpopulation die Endpunkte „Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie“ und „Patienten mit Hyperphosphatämie“ (jeweils kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen und bei der Subgruppe weiblicher Patienten aber ein Nachteil für mit Sucroferric Oxyhydroxide behandelte männliche Patienten) sowie in der

Teilpopulation A2 den Endpunkt „Patienten mit Hyperparathyreoidismus“ (signifikanter Vorteil für Sucroferric Oxyhydroxide zwischen den Behandlungsarmen und in der Subgruppe weiblicher Patienten aber kein Unterschied in der Subgruppe männlicher Patienten). Auch hier fehlt es aber an einer ausreichenden Homogenität betreffend einzelner Subgruppenmerkmale über die Erhebungszeitpunkte, Populationen und Endpunkte hinweg, um daraus eine bewertungsrelevante Segmentierung der Patienten ableiten zu können.

Tabelle 4-303: Subgruppeninteraktionsterme für die Teilpopulation A2, Studie RCT PA-CL-03A

Endpunkt / Subgruppe	Altersgruppe	Geschlecht	Dialysetyp [1]	Region	Rasse	Begleitmedikation
Gesamtmortalität	n.a.	n.a.	-	n.a.	n.a.	n.a.
Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis	0,9763	0,9774	-	0,9786	0,9885	0,9782
Patienten mit kardialen Störungen (disorder)	0,9970	0,9738	-	0,9750	0,9801	0,9980
Patienten mit vaskulären Störungen (disorder)	0,7170	0,9661	-	0,9750	0,9973	0,9711
Patienten mit Störungen des Nervensystems	0,9775	0,9592	-	0,9431	0,9995	0,9728
Patienten mit symptomatischer vertebraler und non-vertebrale rFraktur	n.a.	n.a.	-	n.a.	n.a.	n.a.
Patienten mit Hyperkalzämie[a] FAS	0,9764	0,9724	-	0,9603	0,9967	0,9752
Patienten mit Hyperkalzämie[b] FAS	0,9714	0,8262	-	0,9696	0,9827	0,9701
Patienten mit Hyperkalzämie[a], SAF	0,977	0,972	-	0,959	0,998	0,974
Patienten mit Hyperkalzämie[b], SAF	0,973	0,787	-	0,969	0,987	0,979
Patienten mit hyperkalzämischer Krise, FAS	n.a.	n.a.	-	n.a.	n.a.	n.a.
Patienten mit hyperkalzämischer Krise, SAF	n.a.	n.a.	-	n.a.	n.a.	n.a.
Compliance 70-120 %	Der Endpunkt Compliance 70-120 % wurde in der Studie PA-CL-03A nicht erhoben.					
Compliance 80-120 %	0,9989	0,9991	-	0,9974	0,9888	0,9984
Veränderung im Serumphosphatspiegel	0,979	0,236	-	0,887	0,463	0,535
Veränderung im Serumkalziumspiegel	*0,105*	0,484	-	*0,139*	*0,128*	0,596

Endpunkt / Subgruppe	Altersgruppe	Geschlecht	Dialysetyp [1]	Region	Rasse	Begleitmedikation
Tablettenlast („pill burden“)	0,364	0,469	-	0,305	n.a.	0,917
Patienten mit unerwünschtem Ereignis	0,983	0,455	-	0,975	1,000	0,607
Patienten mit schwerwiegendem unerwünschten Ereignis	0,973	0,943	-	0,738	n.a	0,500
Patienten mit Therapieabbruch wegen unerwünschtem Ereignis	0,799	0,372	-	0,612	0,916	0,617
Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: milde UE	0,690	0,869	-	*0,186*	0,998	0,691
Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: moderate UE	0,828	0,845	-	0,490	n.a.	0,769
Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: schwere UE	n.a.	0,949	-	n.a.	n.a.	0,948
Patienten mit metabolischer Azidose	n.a.	n.a.	-	n.a.	n.a.	n.a
Patienten mit Hyperphosphatämie[a]	n.a.	0,959	-	n.a.	n.a.	n.a
Patienten mit Hyperphosphatämie[c]	n.a.	0,959	-	n.a.	n.a.	n.a
Patienten mit Hypophosphatämie[a]	0,937	0,447	-	0,976	n.a.	0,972
Patienten mit Hypophosphatämie[c]	0,977	0,972	-	0,959	n.a.	0,999
Patienten mit Hypokalzämie[a]	n.a.	n.a.	-	n.a.	n.a.	n.a
Patienten mit Hypokalzämie[c]	0,973	0,969	-	0,969	0,987	0,977
Patienten mit Hyperparathyreoidismus[a]	0,974	n.a.	-	n.a.	n.a.	0,977
Patienten mit Hyperparathyreoidismus[c]	n.a.	0,980	-	n.a.	n.a.	1,000
Endpunkt Patienten mit Diarrhö: milde Diarrhö	0,997	0,999	-	0,997	n.a.	0,974
Endpunkt Patienten mit Diarrhö: moderate Diarrhö	0,999	0,971	-	n.a.	n.a.	n.a
Endpunkt Patienten mit Diarrhö: schwere Diarrhö	n.a.	n.a.	-	n.a.	n.a.	n.a
Patienten mit Übelkeit	0,998	n.a.	-	n.a.	n.a.	0,948
Patienten mit Übelkeit (SUE)	n.a.	n.a.	-	n.a.	n.a.	n.a
Patienten mit Erbrechen	0,953	n.a.	-	n.a.	n.a.	0,998
Patienten mit Erbrechen (SUE)	n.a.	n.a.	-	n.a.	n.a.	n.a

Endpunkt / Subgruppe	Altersgruppe	Geschlecht	Dialysetyp [1]	Region	Rasse	Begleitmedikation
Patienten mit verringertem Appetit	n.a.	n.a.	-	n.a.	n.a.	n.a
Patienten mit verringertem Appetit (SUE)	n.a.	n.a.	-	n.a.	n.a.	n.a
Patienten mit Obstipation	n.a.	n.a.	-	n.a.	n.a.	n.a
Patienten mit Obstipation (SUE)	n.a.	n.a.	-	n.a.	n.a.	n.a
Patienten mit gastrointestinalen Erkrankungen (SUE)	n.a.	n.a.	-	0,977	n.a.	0,979
Patienten mit GI-Blutungen	n.a.	n.a.	-	n.a.	n.a.	n.a
Patienten mit Hyperkaliämie	n.a.	n.a.	-	n.a.	n.a.	n.a
Patienten mit Anämie	0,974	0,979	-	0,980	n.a.	0,977
Patienten mit Anämie (SUE)	n.a.	n.a.	-	n.a.	n.a.	n.a

[1] Da in der Studie 03A nur Patienten mit Hämodialyse eingeschlossen waren, kann diese Subgruppe nicht berichtet werden.
a: Definition auf der Basis der „preferred terms" unter Verwendung von adaptierten SMQ Gruppen.
b: Hyperkalzämie: Serumkalziumspiegel während der Behandlungszeit > 2,5 mmol / L (> 10,0 mg / dL)
c: Endpunkt basierend auf Laborkriterien während der Behandlungszeit (siehe Operationalisierung der jeweiligen Endpunkte).
vs. = versus
SAF = Safety Set
FAS = Full Analysis Set
GI = gastrointestinal
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar

Tabelle 4-304: Subgruppeninteraktionsterme für die Teilpopulation A2, Studie RCT PA-CL-05A

Endpunkt / Subgruppe	Alters-gruppe	Geschlecht	Dialysetyp	Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Region	Rasse	Ethnizität	Begleitmedikation
Gesamtmortalität	0,2689	0,4290	0,9803	0,7254	0,4883	0,9974	0,9730	0,9648
Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis	0,2465	0,8728	0,9736	0,6509	0,9801	0,9853	0,9772	0,6004
Patienten mit kardialen Störungen (disorder)	0,2488	0,4361	0,9465	0,3296	0,3899	0,3472	0,3417	0,3021
Patienten mit vaskulären Störungen (disorder)	0,2293	**0,0291**	0,6673	0,8605	0,4117	0,8355	0,3222	0,5414
Patienten mit Störungen des Nervensystems	0,8353	0,4119	0,4321	0,2988	0,3058	0,9723	0,9539	0,7605
Patienten mit symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Fraktur	0,8683	0,2270	0,9990	0,8292	0,8997	0,9997	0,9782	0,3299
Patienten mit Hyperkalzämie[a] FAS	0,7041	*0,1397*	0,9772	0,9699	0,9165	0,9923	0,9777	0,4443
Patienten mit Hyperkalzämie[b] FAS	0,9149	0,7554	0,9750	0,9702	0,9521	0,9982	0,9767	0,2358
Patienten mit anhaltender Hyperkalzämie[c] FAS	0,9737	0,9725	0,9765	0,9770	0,9983	0,9998	0,9767	0,9766
Patienten mit Hyperkalzämie[a], SAF	0,715	*0,147*	0,977	0,970	0,914	0,992	0,978	0,440
Patienten mit Hyperkalzämie[b], SAF	0,927	0,779	0,974	0,970	0,957	0,998	0,977	0,233
Patienten mit anhaltender Hyperkalzämie[c]SAF	0,973	0,973	0,976	0,977	0,998	1,000	0,977	0,977

Endpunkt / Subgruppe	Alters-gruppe	Geschlecht	Dialysetyp	Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Region	Rasse	Ethnizität	Begleitmedikation
Patienten mit hyperkalzämischer Krise, FAS	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Patienten mit hyperkalzämischer Krise, SAF	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Compliance 70-120 %	0,5527	0,6163	*0,1613*	0,6090	0,9830	**0,0180**	0,2018	0,7641
Compliance 80-120 %	0,3490	0,9088	*0,1922*	0,7179	0,9796	*0,0742*	0,2247	0,7547
Veränderungen im Serumphosphatspiegel	0,684	0,577	0,376	0,786	0,700	0,456	0,249	0,396
Veränderungen im Serumkalziumspiegel	0,892	0,877	0,412	0,471	0,734	0,985	0,641	0,663
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)								
Mental Component Score	*0,139*	**0,017**	**0,035**	1,000	0,728	*0,151*	0,861	0,452
Mental Health	*0,144*	*0,087*	*0,149*	0,691	0,471	0,910	0,680	0,402
Role Emotional Score	0,215	**0,043**	*0,101*	0,734	0,638	**0,028**	0,922	0,288
Social Functioning Score	0,849	*0,198*	*0,073*	0,443	0,439	0,372	0,925	0,588
Vitality Score	0,283	0,501	0,220	0,728	0,722	*0,179*	0,507	*0,123*
Physical Component Score	0,862	0,472	0,912	0,489	0,727	0,710	0,588	**0,041**
Physical Functioning Score	0,713	0,926	0,996	0,277	0,462	0,829	0,587	**0,032**
Role Physical Score	0,484	0,633	0,644	0,941	0,441	0,293	*0,178*	*0,140*

Endpunkt / Subgruppe	Alters-gruppe	Geschlecht	Dialysetyp	Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Region	Rasse	Ethnizität	Begleitmedikation
Bodily Pain Score	0,688	0,816	0,310	0,230	*0,159*	0,609	0,878	*0,169*
General Health Score	0,866	0,*112*	0,310	0,232	0,527	0,573	0,788	0,293
Tablettenlast („pill burden“)	**0,006**	*0,179*	0,920	0,646	**<0,001**	**0,007**	0,595	**0,002**
Patienten mit unerwünschtem Ereignis	0,404	0,599	0,221	**0,008**	0,328	0,960	**0,037**	0,686
Patienten mit schwerwiegendem unerwünschten Ereignis	0,388	0,438	0,574	0,903	*0,177*	0,821	0,558	0,262
Patienten mit Therapieabbruch wegen unerwünschtem Ereignis	0,462	*0,136*	*0,137*	**0,047**	0,846	0,765	0,955	0,523
Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: milde UE	0,430	0,614	0,220	0,259	*0,162*	0,640	0,786	0,730
Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: moderate UE	0,390	0,874	**0,007**	0,557	0,269	0,914	0,240	0,948
Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: schwere UE	*0,100*	0,690	0,330	0,265	0,678	0,867	0,341	*0,186*
Patienten mit metabolischer Azidose	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	0,981	n.a.
Patienten mit Hyperphosphatämie[a]	0,265	0,314	0,275	*0,188*	0,741	0,980	0,201	0,969
Patienten mit Hyperphosphatämie[d]	0,219	0,478	0,994	0,336	*0,170*	0,316	0,800	*0,095*

Endpunkt / Subgruppe	Alters-gruppe	Geschlecht	Dialysetyp	Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Region	Rasse	Ethnizität	Begleitmedikation
Patienten mit anhaltender Hyperphosphatämie[c]	0,354	0,686	0,971	0,350	0,498	0,966	0,474	0,682
Patienten mit Hypophosphatämie[a]	0,843	0,588	0,570	0,236	0,883	n.a.	0,546	0,602
Patienten mit Hypophosphatämie[d]	0,532	0,901	0,970	0,743	0,998	n.a.	0,778	0,619
Patienten mit anhaltender Hypophosphatämie[c]	n.a.	n.a.	n.a.	0,972	0,999	n.a.	0,977	0,977
Patienten mit Hypokalzämie[a]	0,675	0,826	0,972	0,250	0,999	0,761	0,975	0,635
Patienten mit Hypokalzämie[d]	0,632	0,243	0,715	0,567	0,265	0,481	0,672	0,414
Patienten mit Hyperparathyreoidismus[a]	0,955	0,621	0,975	0,731	0,825	0,987	0,817	0,366
Patienten mit Hyperparathyreoidismus[d]	0,889	0,452	*0,146*	0,828	0,660	0,506	0,996	0,612
Endpunkt Patienten mit Diarrhö: milde Diarrhö	0,914	0,442	0,242	0,362	0,988	0,528	0,623	0,260
Endpunkt Patienten mit Diarrhö: moderate Diarrhö	**0,037**	0,667	0,982	0,706	0,616	0,458	0,975	0,350
Endpunkt Patienten mit Diarrhö: schwere Diarrhö	0,954	0,998	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	0,999	0,948
Patienten mit Übelkeit	0,946	*0,134*	0,209	0,998	0,297	0,931	0,997	*0,174*
Patienten mit Übelkeit (SUE)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Patienten mit Erbrechen	**0,050**	0,996	0,966	0,540	0,211	0,455	0,861	0,703

Endpunkt / Subgruppe	Alters-gruppe	Geschlecht	Dialysetyp	Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Region	Rasse	Ethnizität	Begleitmedikation
Patienten mit Erbrechen (SUE)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	0,977
Patienten mit Verringerter Appetit	0,723	0,815	n.a.	0,548	0,998	n.a.	0,972	*0,113*
Patienten mit Verringerter Appetit (SUE)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Patienten mit Obstipation	0,416	*0,105*	0,894	0,538	0,544	0,820	0,377	**0,036**
Patienten mit Obstipation (SUE)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Patienten mit gastrointestinalen Erkrankungen (SUE)	0,465	*0,169*	0,969	*0,132*	0,995	n.a.	0,972	0,253
Patienten mit GI-Blutungen	*0,107*	0,971	0,973	*0,099*	0,893	0,919	0,999	0,464
Patienten mit Hyperkaliämie	0,903	0,412	0,970	0,897	0,799	n.a.	0,834	*0,135*
Patienten mit Anämie	*0,185*	0,959	0,924	0,551	*0,097*	n.a.	0,221	0,332
Patienten mit Anämie (SUE)	0,971	0,968	n.a.	0,957	0,998	n.a.	0,976	0,966

a: Definition auf der Basis der „preferred terms" unter Verwendung von adaptierten SMQ Gruppen.

b: Hyperkalzämie: Serumkalziumspiegel während der Behandlungszeit > 2,5 mmol / L (> 10,0 mg / dL)

c: Anhaltende Hypo-/Hyperphosphatämie; Hyperkalzämie, wenn zwei aufeinanderfolgende Proben die Kriterien erfüllten und mindestens 6 Tage zwischen den beiden Proben lagen.

d: Endpunkt basierend auf Laborkriterien während der Behandlungszeit (siehe Operationalisierung der jeweiligen Endpunkte).

Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

SAF = Safety Set

Endpunkt / Subgruppe	Alters-gruppe	Geschlecht	Dialysetyp	Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Region	Rasse	Ethnizität	Begleitmedikation
FAS = Full Analysis Set SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis UE = unerwünschtes Ereignis n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar								

Tabelle 4-305: Subgruppeninteraktionsterme für die Teilpopulation A2, Studie RCT PA-CL-05A/05B

Endpunkt / Subgruppe	**Altersgruppe**[a]	**Geschlecht**[a]	**Dialysetyp**[a]	**Vorherige Behandlung mit Sevelamer**	**Region**[a]	**Rasse**	**Begleitmedikation**
Gesamtmortalität	0,3829	0,3234	0,9747	0,9793	0,3920	0,9774	0,9119
Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis	*0,1585*	0,9672	0,9702	0,4878	0,8781	0,9238	0,2852
Patienten mit kardialen Störungen (disorder)	*0,1676*	0,5553	0,7563	0,7202	0,4053	0,3624	0,9005
Patienten mit vaskulären Störungen (disorder)	0,3115	0,1458	0,4066	0,8487	0,8330	0,9498	0,5887
Störungen des Nervensystems	0,7109	0,8586	0,5583	0,7501	0,3642	0,9995	0,4814
Patienten mit symptomatischer vertebraler und non-vertebrale rFraktur	*0,0804*	0,6612	0,9787	0,2815	0,7452	0,9581	0,9772
Patienten mit Hyperkalzämie[a], FAS	0,8597	**0,0388**	0,5886	0,8980	0,2970	0,3134	0,9764
Patienten mit Hyperkalzämie[b] FAS	0,5525	*0,1655*	0,8471	0,9415	0,2173	0,2418	0,9754
Patienten mit anhaltender Hyperkalzämie[c], FAS	0,9737	0,9725	0,9765	0,9770	0,9983	0,9998	0,9751
Patienten mit Hyperkalzämie[a], SAF	0,878	**0,043**	0,621	0,884	0,286	0,315	0,977
Patienten mit Hyperkalzämie[b], SAF	0,566	*0,179*	0,885	0,955	0,208	0,243	0,976
Patienten mit anhaltender Hyperkalzämie[c], SAF	0,973	0,973	0,9765	0,977	0,998	1,000	0,975
Patienten mit hyperkalzämischer Krise, FAS	0,9813	0,9773	0,9858	0,9786	0,9996	0,9986	0,9831

Endpunkt / Subgruppe	**Altersgruppe[a]**	**Geschlecht[a]**	**Dialysetyp[a]**	**Vorherige Behandlung mit Sevelamer**	**Region[a]**	**Rasse**	**Begleitmedikation**
Patienten mit hyperkalzämischer Krise, SAF	n.a.	n.a.	n.a.	0,979	n.a.	n.a.	n.a.
Compliance 70-120 %	0,6764	0,6510	0,3240	0,7410	0,8619	**0,0288**	*0,1093*
Compliance 80-120 %	*0,0849*	0,6759	0,2625	0,6295	0,8319	*0,0501*	*0,1821*
Veränderungen im Serumphosphatspiegel	0,406	0,918	*0,161*	*0,094*	0,248	0,469	0,518
Veränderungen im Serumkalziumspiegel	0,330	0,773	0,384	0,521	0,366	0,611	0,479
Tablettenlast („pill burden“)	**0,003**	0,492	0,580	0,557	**<0,001**	**0,007**	**0,005**
Patienten mit unerwünschtem Ereignis	0,360	*0,133*	0,985	*0,102*	0,767	0,858	0,441
Patienten mit schwerwiegendem unerwünschten Ereignis	0,362	0,793	0,244	0,640	0,398	0,783	0,573
Patienten mit Therapieabbruch wegen unerwünschtem Ereignis	0,954	0,204	0,467	*0,101*	0,509	0,889	**0,023**
Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: milde UE	0,252	0,676	0,555	0,490	**0,050**	0,454	0,560
Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: moderate UE	0,228	0,314	*0,181*	0,701	*0,140*	0,962	0,886
Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: schwere UE	*0,057*	0,747	0,265	0,580	0,832	0,505	0,987
Patienten mit metabolischer Azidose	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Patienten mit Hyperphosphatämie[a]	0,333	*0,067*	0,778	0,397	0,740	0,914	0,581

Endpunkt / Subgruppe	**Altersgruppe[a]**	**Geschlecht[a]**	**Dialysetyp[a]**	**Vorherige Behandlung mit Sevelamer**	**Region[a]**	**Rasse**	**Begleitmedikation**
Patienten mit Hyperphosphatämie[d]	0,268	0,262	0,958	0,360	0,228	0,271	*0,135*
Patienten mit anhaltender Hyperphosphatämie[c]	0,563	0,819	0,979	0,386	0,379	0,749	0,777
Patienten mit Hypophosphatämie[a]	0,216	0,475	0,991	0,580	0,986	n.a.	0,974
Patienten mit Hypophosphatämie[d]	0,579	0,440	0,566	0,780	0,948	0,777	*0,121*
Patienten mit anhaltender Hypophosphatämie[c]	0,957	n.a.	n.a.	0,969	0,997	n.a.	n.a.
Patienten mit Hypokalzämie[a]	0,576	0,567	0,979	0,532	0,843	0,615	0,839
Patienten mit Hypokalzämie[d]	0,965	*0,148*	0,621	0,662	0,287	0,568	0,488
Patienten mit Hyperparathyreoidismus[a]	0,667	**0,020**	0,966	0,298	0,477	0,950	0,880
Patienten mit Hyperparathyreoidismus[d]	0,693	0,043	0,092	0,328	0,627	0,522	0,628
Endpunkt Patienten mit Diarrhö: milde Diarrhö	0,246	0,297	0,723	*0,178*	0,623	0,815	0,975
Endpunkt Patienten mit Diarrhö: moderate Diarrhö	**0,016**	0,210	0,980	*0,163*	0,740	0,309	0,279
Endpunkt Patienten mit Diarrhö: schwere Diarrhö	0,971	0,977	n.a.	0,974	n.a.	n.a.	0,953
Patienten mit Übelkeit	0,267	0,324	0,203	0,918	*0,191*	0,903	0,931
Patienten mit Übelkeit (SUE)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Patienten mit Erbrechen	**0,040**	*0,191*	0,974	0,718	0,521	0,441	*0,080*

Endpunkt / Subgruppe	**Altersgruppe[a]**	**Geschlecht[a]**	**Dialysetyp[a]**	**Vorherige Behandlung mit Sevelamer**	**Region[a]**	**Rasse**	**Begleitmedikation**
Patienten mit Erbrechen (SUE)	n.a.	0,950	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Patienten mit verringerter Appetit	0,871	0,495	0,974	0,511	0,959	0,562	0,971
Patienten mit verringerter Appetit (SUE)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Patienten mit Obstipation	0,311	*0,112*	0,585	0,859	0,592	0,876	0,304
Patienten mit Obstipation (SUE)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Patienten mit gastrointestinalen Erkrankungen (SUE)	*0,108*	0,287	0,279	0,255	0,480	n.a.	0,782
Patienten mit GI-Blutungen	**0,015**	*0,095*	*0,975*	*0,078*	0,751	0,707	0,805
Patienten mit Hyperkaliämie	0,728	0,225	0,607	0,933	0,307	0,670	0,424
Patienten mit Anämie	*0,163*	0,805	0,332	0,740	0,642	n.a.	0,819
Patienten mit Anämie (SUE)	0,605	0,775	n.a.	0,972	0,998	n.a.	0,967

a: Definition auf der Basis der „preferred terms" unter Verwendung von adaptierten SMQ Gruppen.

b: Hyperkalzämie: Serumkalziumspiegel zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen Studienbeginn und Studienende > 2,75 mmol / L (> 11,0 mg / dL)

c: Anhaltende Hypo-/Hyperphosphatämie; Hyperkalzämie, wenn zwei aufeinanderfolgende Proben die Kriterien erfüllten und mindestens 6 Tage zwischen den beiden Proben lagen.

d: Endpunkt basiert auf Laborkriterien zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen Studienbeginn und Studienende (siehe Operationalisierung der jeweiligen Endpunkte).

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar

SAF = Safety Set

FAS = Full Analysis Set

SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

UE = unerwünschtes Ereignis

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar

Endpunkt / Subgruppe	**Altersgruppe[a]**	**Geschlecht[a]**	**Dialysetyp[a]**	**Vorherige Behandlung mit Sevelamer**	**Region[a]**	**Rasse**	**Begleitmedikation**
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

4.3.1.3.4.1.1 <Endpunkt Gesamtmortalität> – RCT

Für alle folgenden Subgruppenanalysen der Teilpopulation A2 der Auswertungen gilt:

Studie PA-CL-03A:

Für diese Dosisfindungsstudie waren keine Subgruppenanalysen vorgehen, daher waren alle Subgruppen der Studie PA-CL-03A post hoc definiert und durchgeführt.

Erster Teil (Teil 1) der Studie PA-CL-05A/05B (PA-CL-05A):

Die Teilpopulation A2 wurde retrospektiv ausgewertet, die post hoc Auswertung betrifft damit sowohl die Subgruppen als auch alle in der Teilpopulation A2 berichteten Endpunkte.

Studie PA-CL-05A/05B:

Die Teilpopulation A2 wurde retrospektiv ausgewertet, die post hoc Auswertung betrifft damit sowohl die Subgruppen als auch alle in der Teilpopulation A2 berichteten Endpunkte.

Tabelle 4-306: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Gesamtmortalität> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS**

Parameter	**Sub-gruppen-merkmal**	**PA21**	**SevHCl**	**PA21 vs. Sevelamer HCl**			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert**	**P-Wert der Inter-aktion**	**Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert**	**Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert**
Altersgruppe	< 65 Jahre	0 / 24 (0,0 %)	0 / 10 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	≥ 65 Jahre	0 / 15 (0,0 %)	0 / 6 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	0 / 23 (0,0 %)	0 / 8 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Weiblich	0 / 16 (0,0 %)	0 / 8 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Region	EU	0 / 34 (0,0 %)	0 / 13 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	USA	0 / 5 (0,0 %)	0 / 3 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	0 / 37 (0,0 %)	0 / 15 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Schwarz	0 / 1 (0,0 %)	0 / 0 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 1 (0,0 %)	0 / 1 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	0 / 20 (0,0 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Nein	0 / 19 (0,0 %)	0 / 7 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
FAS = Full Analysis Set

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
KI = Konfidenzintervall Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das FAS mit N = 55 Patienten. Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-307: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Gesamtmortalität> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	5 / 394 (1,3 %)	1 / 178 (0,6 %)	2,259 [0,266; 19,194] 0,455	0,2689	2,275 [0,264; 19,617] 0,455	-0,707 [-2,272; 0,858] 0,376
	≥ 65 Jahre	4 / 132 (3,0 %)	4 / 72 (5,6 %)	0,545 [0,141; 2,116] 0,381		0,531 [0,129; 2,191] 0,382	2,525 [-3,676; 8,727] 0,425
Geschlecht	Männlich	5 / 289 (1,7 %)	2 / 153 (1,3 %)	1,324 [0,260; 6,742] 0,736	0,4290	1,329 [0,255; 6,933] 0,736	-0,423 [-2,785; 1,940] 0,726
	Weiblich	4 / 237 (1,7 %)	3 / 97 (3,1 %)	0,546 [0,124; 2,393] 0,422		0,538 [0,118; 2,450] 0,423	1,405 [-2,466; 5,276] 0,477
Dialysetyp	HD	8 / 488 (1,6 %)	5 / 235 (2,1 %)	0,770 [0,255; 2,330] 0,644	0,9803	0,767 [0,248; 2,369] 0,644	0,488 [-1,695; 2,672] 0,661
	PD	1 / 38 (2,6 %)	0 / 15 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	6 / 202 (3,0 %)	3 / 103 (2,9 %)	1,020 [0,260; 3,995] 0,978	0,7254	1,020 [0,250; 4,166] 0,978	-0,058 [-4,121; 4,006] 0,978
	Nein	3 / 324 (0,9 %)	2 / 147 (1,4 %)	0,681 [0,115; 4,030] 0,671		0,678 [0,112; 4,099] 0,672	0,435 [-1,723; 2,592] 0,693
Region	EU	2 / 116 (1,7 %)	3 / 50 (6,0 %)	0,287 [0,050; 1,667] 0,164	0,4883	0,275 [0,044; 1,698] 0,165	4,276 [-2,922; 11,474] 0,244
	USA	5 / 254 (2,0 %)	2 / 125 (1,6 %)	1,230 [0,242; 6,253] 0,803		1,235 [0,236; 6,456] 0,803	-0,369 [-3,178; 2,441] 0,797
	ROW	2 / 156 (1,3 %)	0 / 75 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	7 / 411 (1,7 %)	5 / 186 (2,7 %)	0,634 [0,204; 1,970] 0,430	0,9974	0,627 [0,196; 2,003] 0,431	0,985 [-1,688; 3,658] 0,470

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
	Schwarz	2 / 98 (2,0 %)	0 / 57 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 17 (0,0 %)	0 / 7 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	2 / 68 (2,9 %)	0 / 27 (0,0 %)	n.a.	0,9730	n.a.	n.a.
	Nicht-Hispanisch o. Latino	7 / 458 (1,5 %)	5 / 223 (2,2 %)	0,682 [0,219; 2,124] 0,509		0,677 [0,212; 2,156] 0,509	0,714 [-1,554; 2,982] 0,537
Begleit-medikation	Ja	5 / 282 (1,8 %)	5 / 139 (3,6 %)	0,493 [0,145; 1,674] 0,257	0,9648	0,484 [0,138; 1,700] 0,257	1,824 [-1,691; 5,339] 0,309
	Nein	4 / 244 (1,6 %)	0 / 111 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar

vs. = versus

RR = relatives Risiko

OR = Odds Ratio

ARR = Absolute Risikoreduktion

FAS = Full Analysis Set

KI = Konfidenzintervall

Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das FAS mit N = 776 Patienten.

Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-308: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Gesamtmortalität> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	6 / 394 (1,5 %)	2 / 178 (1,1 %)	1,355 [0,276; 6,649] 0,708	0,3829	1,361 [0,272; 6,809] 0,708	-0,399 [-2,377; 1,578] 0,692
	≥ 65 Jahre	9 / 132 (6,8 %)	8 / 72 (11,1 %)	0,614 [0,247; 1,522] 0,292		0,585 [0,216; 1,590] 0,293	4,293 [-4,602; 13,188] 0,344
Geschlecht	Männlich	8 / 289 (2,8 %)	4 / 153 (2,6 %)	1,059 [0,324; 3,460] 0,925	0,3234	1,060 [0,314; 3,580] 0,925	-0,154 [-3,354; 3,047] 0,925
	Weiblich	7 / 237 (3,0 %)	6 / 97 (6,2 %)	0,477 [0,165; 1,384] 0,174		0,462 [0,151; 1,411] 0,175	3,232 [-2,179; 8,643] 0,242
Dialysetyp	HD	14 / 488 (2,9 %)	10 / 235 (4,3 %)	0,674 [0,304; 1,495] 0,332	0,9747	0,665 [0,291; 1,519] 0,333	1,386 [-1,649; 4,422] 0,371
	PD	1 / 38 (2,6 %)	0 / 15 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	7 / 202 (3,5 %)	5 / 103 (4,9 %)	0,714 [0,232; 2,194] 0,556	0,9793	0,704 [0,218; 2,274] 0,557	1,389 [-3,580; 6,358] 0,584
	Nein	8 / 324 (2,5 %)	5 / 147 (3,4 %)	0,726 [0,242; 2,181] 0,568		0,719 [0,231; 2,236] 0,569	0,932 [-2,505; 4,370] 0,595
Region	EU	4 / 116 (3,4 %)	4 / 50 (8,0 %)	0,431 [0,112; 1,655] 0,220	0,3920	0,411 [0,099; 1,712] 0,222	4,552 [-3,985; 13,089] 0,296
	USA	6 / 254 (2,4 %)	5 / 125 (4,0 %)	0,591 [0,184; 1,898] 0,377		0,581 [0,174; 1,941] 0,377	1,638 [-2,345; 5,621] 0,420
	ROW	5 / 156 (3,2 %)	1 / 75 (1,3 %)	2,404 [0,286; 20,214] 0,419		2,450 [0,281; 21,353] 0,417	-1,872 [-5,709; 1,965] 0,339
Rasse	Weiss	13 / 411 (3,2 %)	8 / 186 (4,3 %)	0,735 [0,310; 1,744] 0,485	0,9774	0,727 [0,296; 1,784] 0,486	1,138 [-2,303; 4,579] 0,517

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
	Schwarz	2 / 98 (2,0 %)	2 / 57 (3,5 %)	0,582 [0,084; 4,018] 0,583		0,573 [0,078; 4,182] 0,583	1,468 [-4,158; 7,093] 0,609
	Andere	0 / 17 (0,0 %)	0 / 7 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	11 / 399 (2,8 %)	8 / 201 (4,0 %)	0,693 [0,283; 1,695] 0,421	0,9119	0,684 [0,271; 1,728] 0,422	1,223 [-1,980; 4,426] 0,454
	Nein	4 / 127 (3,1 %)	2 / 49 (4,1 %)	0,772 [0,146; 4,079] 0,760		0,764 [0,135; 4,312] 0,761	0,932 [-5,512; 7,376] 0,777

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
FAS = Full Analysis Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das FAS mit N = 776 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

4.3.1.3.4.2 <Morbidität> – RCT

4.3.1.3.4.2.1 <Endpunkt Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis> – RCT

Tabelle 4-309:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	p-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	0 / 24 (0,0 %)	0 / 10 (0,0 %)	n.a.	0,9763	n.a.	n.a.
	≥ 65 Jahre	1 / 15 (6,7 %)	0 / 6 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	0 / 23 (0,0 %)	0 / 8 (0,0 %)	n.a.	0,9774	n.a.	n.a.
	Weiblich	1 / 16 (6,3 %)	0 / 8 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Region	EU	1 / 34 (2,9 %)	0 / 13 (0,0 %)	n.a.	0,9786	n.a.	n.a.
	USA	0 / 5 (0,0 %)	0 / 3 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	1 / 37 (2,7 %)	0 / 15 (0,0 %)	n.a.	0,9885	n.a.	n.a.
	Schwarz	0 / 1 (0,0 %)	0 / 0 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 1 (0,0 %)	0 / 1 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	0 / 20 (0,0 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.	0,9782	n.a.	n.a.
	Nein	1 / 19 (5,3 %)	0 / 7 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

Kardiovaskuläre Ereignisse: Definition auf der Basis der „preferred terms" unter Verwendung von adaptierten SMQ Gruppen.
In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	p-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
RR = relatives Risiko OR = Odds Ratio ARR = Absolute Risikoreduktion FAS = Full Analysis Set KI = Konfidenzintervall Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das FAS mit N = 55 Patienten. Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-310:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit kardialen Störungen> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	p-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	1 / 24 (4,2 %)	0 / 10 (0,0 %)	n.a.	0,9970	n.a.	n.a.
	≥ 65 Jahre	2 / 15 (13,3 %)	0 / 6 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	0 / 23 (0,0 %)	0 / 8 (0,0 %)	n.a.	0,9738	n.a.	n.a.
	Weiblich	3 / 16 (18,8 %)	0 / 8 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Region	EU	3 / 34 (8,8 %)	0 / 13 (0,0 %)	n.a.	0,9750	n.a.	n.a.
	US	0 / 5 (0,0 %)	0 / 3 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	3 / 37 (8,1 %	0 / 15 (0,0 %)	n.a.	0,9801	n.a.	n.a.
	Schwarz	0 / 1 (0,0 %)	0 / 0 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 1 (0,0 %)	0 / 1 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	1 / 20 (5,0 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.	0,9980	n.a.	n.a.
	Nein	2 / 19 (10,5 %)	0 / 7 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

Kardiovaskuläre Ereignisse: Definition auf der Basis der „preferred terms" unter Verwendung von adaptierten SMQ Gruppen.
In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	p-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
FAS = Full Analysis Set KI = Konfidenzintervall Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das FAS mit N = 55 Patienten. Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-311:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit vaskulären Störungen> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	p-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	1 / 24 (4,2 %)	2 / 10 (20,0 %)	0,208 [0,021; 2,046] 0,178	0,7170	0,174 [0,014; 2,187] 0,176	15,833 [-13,063; 44,729] 0,283
	≥ 65 Jahre	1 / 15 (6,7 %)	1 / 6 (16,7 %)	0,400 [0,030; 5,413] 0,491		0,357 [0,019; 6,850] 0,495	10,000 [-25,182; 45,182] 0,577
Geschlecht	Männlich	1 / 23 (4,3 %)	0 / 8 (0,0 %)	n.a.	0,9661	n.a.	n.a.
	Weiblich	1 / 16 (6,3 %)	3 / 8 (37,5 %)	0,167 [0,020; 1,358] 0,094		0,111 [0,009; 1,326] 0,082	31,250 [-12,917; 75,417] 0,166
Region	EU	2 / 34 (5,9 %)	2 / 13 (15,4 %)	0,382 [0,060; 2,439] 0,309	0,9750	0,344 [0,043; 2,741] 0,313	9,502 [-13,325; 32,329] 0,415
	US	0 / 5 (0,0 %)	1 / 3 (33,3 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	2 / 37 (5,4 %)	3 / 15 (20,0 %)	0,270 [0,050; 1,458] 0,128	0,9973	0,229 [0,034; 1,537] 0,129	14,595 [-9,245; 38,434] 0,230
	Schwarz	0 / 1 (0,0 %)	0 / 0 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 1 (0,0 %)	0 / 1 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	0 / 20 (0,0 %)	1 / 9 (11,1 %)	n.a.	0,9711	n.a.	n.a.
	Nein	2 / 19 (10,5 %)	2 / 7 (28,6 %)	0,368 [0,064; 2,137] 0,266		0,294 [0,033; 2,652] 0,275	18,045 [-24,154; 60,244] 0,402

Kardiovaskuläre Ereignisse: Definition auf der Basis der „preferred terms" unter Verwendung von adaptierten SMQ Gruppen.

In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	p-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
vs. = versus RR = relatives Risiko OR = Odds Ratio ARR = Absolute Risikoreduktion FAS = Full Analysis Set KI = Konfidenzintervall Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das FAS mit N = 55 Patienten. Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-312: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Alters-gruppe	< 65 Jahre	15 / 394 (3,8 %)	3 / 178 (1,7 %)	2,259 [0,662; 7,704] 0,193	0,2465	2,309 [0,660; 8,078] 0,190	-2,122 [-4,833; 0,589] 0,125
	≥ 65 Jahre	4 / 132 (3,0 %)	3 / 72 (4,2 %)	0,727 [0,167; 3,160] 0,671		0,719 [0,156; 3,304] 0,671	1,136 [-4,436; 6,709] 0,689
Geschlecht	Männlich	9 / 289 (3,1 %)	3 / 153 (2,0 %)	1,588 [0,436; 5,780] 0,483	0,8728	1,607 [0,429; 6,026] 0,482	-1,153 [-4,164; 1,857] 0,453
	Weiblich	10 / 237 (4,2 %)	3 / 97 (3,1 %)	1,364 [0,384; 4,850] 0,631		1,380 [0,372; 5,128] 0,630	-1,127 [-5,496; 3,242] 0,613
Dialysetyp	HD	16 / 488 (3,3 %)	6 / 235 (2,6 %)	1,284 [0,509; 3,239] 0,596	0,9736	1,294 [0,500; 3,350] 0,596	-0,725 [-3,324; 1,873] 0,584
	PD	3 / 38 (7,9 %)	0 / 15 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	7 / 202 (3,5 %)	3 / 103 (2,9 %)	1,190 [0,314; 4,505] 0,798	0,6509	1,197 [0,303; 4,727] 0,798	-0,553 [-4,730; 3,625] 0,795
	Nein	12 / 324 (3,7 %)	3 / 147 (2,0 %)	1,815 [0,520; 6,335] 0,350		1,846 [0,513; 6,643] 0,348	-1,663 [-4,781; 1,456] 0,296
Region	EU	3 / 116 (2,6 %)	1 / 50 (2,0 %)	1,293 [0,138; 12,131] 0,822	0,9801	1,301 [0,132; 12,819] 0,822	-0,586 [-5,478; 4,306] 0,814
	US	9 / 254 (3,5 %)	3 / 125 (2,4 %)	1,476 [0,407; 5,358] 0,554		1,494 [0,397; 5,618] 0,553	-1,143 [-4,712; 2,425] 0,530
	ROW	7 / 156 (4,5 %)	2 / 75 (2,7 %)	1,683 [0,358; 7,905] 0,510		1,715 [0,348; 8,461] 0,508	-1,821 [-6,791; 3,150] 0,473
Rasse	Weiss	16 / 411 (3,9 %)	5 / 186 (2,7 %)	1,448 [0,539; 3,894] 0,463	0,9853	1,466 [0,529; 4,064] 0,462	-1,205 [-4,236; 1,827] 0,436

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
	Schwarz	2 / 98 (2,0 %)	1 / 57 (1,8 %)	1,163 [0,108; 12,546] 0,901		1,167 [0,103; 13,159] 0,901	-0,286 [-4,739; 4,166] 0,900
	Andere	1 / 17 (5,9 %)	0 / 7 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	4 / 68 (5,9 %)	0 / 27 (0,0 %)	n.a.	0,9772	n.a.	n.a.
	Nicht-Hispanisch o. Latino	15 / 458 (3,3 %)	6 / 223 (2,7 %)	1,217 [0,479; 3,095] 0,680		1,225 [0,469; 3,200] 0,679	-0,585 [-3,301; 2,132] 0,673
Begleit-medikation	Ja	10 / 282 (3,5 %)	4 / 139 (2,9 %)	1,232 [0,393; 3,859] 0,720	0,6004	1,241 [0,382; 4,029] 0,720	-0,668 [-4,244; 2,907] 0,714
	Nein	9 / 244 (3,7 %)	2 / 111 (1,8 %)	2,047 [0,450; 9,319] 0,354		2,087 [0,443; 9,823] 0,352	-1,887 [-5,357; 1,584] 0,287

Kardiovaskuläre Ereignisse: Definition auf der Basis der „preferred terms" unter Verwendung von adaptierten SMQ Gruppen.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
FAS = Full Analysis Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das FAS mit N = 776 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-313: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit kardialen Störungen> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Alters-gruppe	< 65 Jahre	39 / 394 (9,9 %)	13 / 178 (7,3 %)	1,355 [0,742; 2,475] 0,322	0,2488	1,394 [0,725; 2,682] 0,319	-2,595 [-7,636; 2,446] 0,313
	≥ 65 Jahre	14 / 132 (10,6 %)	10 / 72 (13,9 %)	0,764 [0,357; 1,631] 0,486		0,736 [0,309; 1,752] 0,488	3,283 [-6,963; 13,528] 0,530
Geschlecht	Männlich	24 / 289 (8,3 %)	14 / 153 (9,2 %)	0,908 [0,484; 1,703] 0,763	0,4361	0,899 [0,451; 1,793] 0,763	0,846 [-4,986; 6,678] 0,776
	Weiblich	29 / 237 (12,2 %)	9 / 97 (9,3 %)	1,319 [0,649; 2,681] 0,445		1,363 [0,620; 2,999] 0,441	-2,958 [-10,480; 4,564] 0,441
Dialysetyp	HD	50 / 488 (10,2 %)	22 / 235 (9,4 %)	1,094 [0,679; 1,763] 0,711	0,9465	1,105 [0,652; 1,873] 0,710	-0,884 [-5,718; 3,950] 0,720
	PD	3 / 38 (7,9 %)	1 / 15 (6,7 %)	1,184 [0,133; 10,506] 0,879		1,200 [0,115; 12,539] 0,879	-1,228 [-17,057; 14,600] 0,879
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	23 / 202 (11,4 %)	8 / 103 (7,8 %)	1,466 [0,680; 3,162] 0,329	0,3296	1,526 [0,657; 3,542] 0,325	-3,619 [-10,734; 3,496] 0,319
	Nein	30 / 324 (9,3 %)	15 / 147 (10,2 %)	0,907 [0,504; 1,634] 0,746		0,898 [0,467; 1,725] 0,747	0,945 [-5,191; 7,080] 0,763
Region	EU	8 / 116 (6,9 %)	2 / 50 (4,0 %)	1,724 [0,380; 7,833] 0,481	0,3899	1,778 [0,364; 8,686] 0,477	-2,897 [-10,216; 4,423] 0,438
	US	30 / 254 (11,8 %)	11 / 125 (8,8 %)	1,342 [0,696; 2,589] 0,380		1,388 [0,671; 2,871] 0,377	-3,011 [-9,712; 3,690] 0,379
	ROW	15 / 156 (9,6 %)	10 / 75 (13,3 %)	0,721 [0,340; 1,529] 0,394		0,691 [0,295; 1,622] 0,396	3,718 [-5,872; 13,308] 0,447
Rasse	Weiss	39 / 411 (9,5 %)	20 / 186	0,882 [0,530; 1,470]	0,3472	0,870 [0,492; 1,538]	1,264 [-4,311; 6,838]

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
			(10,8 %)	0,631		0,632	0,657
	Schwarz	12 / 98 (12,2 %)	3 / 57 (5,3 %)	2,327 [0,685; 7,899] 0,176		2,512 [0,678; 9,310] 0,168	-6,982 [-16,118; 2,154] 0,134
	Andere	2 / 17 (11,8 %)	0 / 7 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	7 / 68 (10,3 %)	1 / 27 (3,7 %)	2,779 [0,359; 21,532] 0,328	0,3417	2,984 [0,349; 25,486] 0,318	-6,590 [-17,119; 3,938] 0,220
	Nicht-Hispanisch o. Latino	46 / 458 (10,0 %)	22 / 223 (9,9 %)	1,018 [0,629; 1,649] 0,942		1,020 [0,597; 1,742] 0,942	-0,178 [-5,220; 4,863] 0,945
Begleit-medikation	Ja	33 / 282 (11,7 %)	12 / 139 (8,6 %)	1,355 [0,723; 2,542] 0,343	0,3021	1,403 [0,700; 2,809] 0,340	-3,069 [-9,378; 3,240] 0,340
	Nein	20 / 244 (8,2 %)	11 / 111 (9,9 %)	0,827 [0,410; 1,667] 0,595		0,812 [0,375; 1,758] 0,597	1,713 [-5,157; 8,583] 0,625

Kardiovaskuläre Ereignisse: Definition auf der Basis der „preferred terms" unter Verwendung von adaptierten SMQ Gruppen.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
FAS = Full Analysis Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das FAS mit N = 776 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-314: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit vaskulären Störungen> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Alters-gruppe	< 65 Jahre	57 / 394 (14,5 %)	22 / 178 (12,4 %)	1,171 [0,740; 1,852] 0,501	0,2293	1,199 [0,708; 2,032] 0,499	-2,107 [-8,493; 4,278] 0,518
	≥ 65 Jahre	17 / 132 (12,9 %)	13 / 72 (18,1 %)	0,713 [0,368; 1,384] 0,318		0,671 [0,305; 1,474] 0,320	5,177 [-6,391; 16,745] 0,380
Geschlecht	Männlich	35 / 289 (12,1 %)	26 / 153 (17,0 %)	0,713 [0,446; 1,138] 0,156	0,0291	0,673 [0,388; 1,167] 0,159	4,883 [-2,783; 12,549] 0,212
	Weiblich	39 / 237 (16,5 %)	9 / 97 (9,3 %)	1,774 [0,894; 3,519] 0,101		1,926 [0,894; 4,147] 0,094	-7,177 [-15,141; 0,786] 0,077
Dialysetyp	HD	70 / 488 (14,3 %)	34 / 235 (14,5 %)	0,991 [0,679; 1,448] 0,965	0,6673	0,990 [0,636; 1,542] 0,965	0,124 [-5,787; 6,035] 0,967
	PD	4 / 38 (10,5 %)	1 / 15 (6,7 %)	1,579 [0,192; 13,001] 0,671		1,647 [0,169; 16,070] 0,668	-3,860 [-20,507; 12,788] 0,650
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	35 / 202 (17,3 %)	17 / 103 (16,5 %)	1,050 [0,619; 1,781] 0,857	0,8605	1,060 [0,562; 2,001] 0,857	-0,822 [-10,543; 8,900] 0,868
	Nein	39 / 324 (12,0 %)	18 / 147 (12,2 %)	0,983 [0,582; 1,659] 0,949		0,981 [0,540; 1,780] 0,949	0,208 [-6,594; 7,010] 0,952
Region	EU	14 / 116 (12,1 %)	9 / 50 (18,0 %)	0,670 [0,311; 1,447] 0,308	0,4117	0,625 [0,251; 1,557] 0,313	5,931 [-7,420; 19,282] 0,384
	US	43 / 254 (16,9 %)	17 / 125 (13,6 %)	1,245 [0,741; 2,092] 0,408		1,295 [0,705; 2,377] 0,405	-3,329 [-11,539; 4,881] 0,427
	ROW	17 / 156 (10,9 %)	9 / 75 (12,0 %)	0,908 [0,425; 1,941] 0,804		0,897 [0,380; 2,118] 0,804	1,103 [-8,294; 10,499] 0,818
Rasse	Weiss	51 / 411 (12,4 %)	24 / 186	0,962 [0,611; 1,513]	0,8355	0,956 [0,569; 1,607]	0,494 [-5,690; 6,679]

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
			(12,9 %)	0,866		0,866	0,875
	Schwarz	23 / 98 (23,5 %)	11 / 57 (19,3 %)	1,216 [0,641; 2,306] 0,549		1,282 [0,572; 2,874] 0,546	-4,171 [-19,073; 10,730] 0,583
	Andere	0 / 17 (0,0 %)	0 / 7 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	10 / 68 (14,7 %)	2 / 27 (7,4 %)	1,985 [0,465; 8,474] 0,354	0,3222	2,155 [0,440; 10,557] 0,344	-7,298 [-21,027; 6,430] 0,297
	Nicht-Hispanisch o. Latino	64 / 458 (14,0 %)	33 / 223 (14,8 %)	0,944 [0,640; 1,392] 0,772		0,935 [0,594; 1,473] 0,773	0,824 [-5,276; 6,925] 0,791
Begleit-medikation	Ja	43 / 282 (15,2 %)	23 / 139 (16,5 %)	0,922 [0,580; 1,465] 0,730	0,5414	0,907 [0,522; 1,577] 0,730	1,299 [-6,856; 9,453] 0,755
	Nein	31 / 244 (12,7 %)	12 / 111 (10,8 %)	1,175 [0,628; 2,201] 0,614		1,201 [0,592; 2,437] 0,612	-1,894 [-9,471; 5,683] 0,624

Kardiovaskuläre Ereignisse: Definition auf der Basis der „preferred terms" unter Verwendung von adaptierten SMQ Gruppen.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
FAS = Full Analysis Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das FAS mit N = 776 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-315: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Alters-gruppe	< 65 Jahre	18 / 394 (4,6 %)	4 / 178 (2,2 %)	2,033 [0,698; 5,920] 0,193	0,1585	2,082 [0,694; 6,245] 0,190	-2,321 [-5,372; 0,729] 0,136
	≥ 65 Jahre	6 / 132 (4,5 %)	5 / 72 (6,9 %)	0,655 [0,207; 2,070] 0,471		0,638 [0,188; 2,168] 0,472	2,399 [-4,692; 9,490] 0,507
Geschlecht	Männlich	12 / 289 (4,2 %)	5 / 153 (3,3 %)	1,271 [0,456; 3,540] 0,647	0,9672	1,282 [0,443; 3,709] 0,646	-0,884 [-4,589; 2,820] 0,640
	Weiblich	12 / 237 (5,1 %)	4 / 97 (4,1 %)	1,228 [0,406; 3,713] 0,716		1,240 [0,390; 3,944] 0,716	-0,940 [-5,893; 4,014] 0,710
Dialysetyp	HD	21 / 488 (4,3 %)	9 / 235 (3,8 %)	1,124 [0,523; 2,415] 0,765	0,9702	1,129 [0,509; 2,505] 0,765	-0,473 [-3,580; 2,633] 0,765
	PD	3 / 38 (7,9 %)	0 / 15 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	7 / 202 (3,5 %)	4 / 103 (3,9 %)	0,892 [0,267; 2,978] 0,853	0,4878	0,888 [0,254; 3,107] 0,853	0,418 [-4,172; 5,009] 0,858
	Nein	17 / 324 (5,2 %)	5 / 147 (3,4 %)	1,543 [0,580; 4,101] 0,385		1,573 [0,569; 4,347] 0,383	-1,846 [-5,733; 2,042] 0,352
Region	EU	4 / 116 (3,4 %)	2 / 50 (4,0 %)	0,862 [0,163; 4,555] 0,861	0,8781	0,857 [0,152; 4,838] 0,861	0,552 [-5,941; 7,044] 0,868
	US	11 / 254 (4,3 %)	4 / 125 (3,2 %)	1,353 [0,440; 4,165] 0,598		1,369 [0,427; 4,390] 0,597	-1,131 [-5,178; 2,917] 0,584
	ROW	9 / 156 (5,8 %)	3 / 75 (4,0 %)	1,442 [0,402; 5,173] 0,574		1,469 [0,386; 5,593] 0,573	-1,769 [-7,659; 4,121] 0,556
Rasse	Weiss	20 / 411 (4,9 %)	7 / 186 (3,8 %)	1,293 [0,556; 3,004] 0,550	0,9238	1,308 [0,543; 3,149] 0,549	-1,103 [-4,613; 2,407] 0,538

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
	Schwarz	3 / 98 (3,1 %)	2 / 57 (3,5 %)	0,872 [0,150; 5,067] 0,879		0,868 [0,141; 5,358] 0,879	0,448 [-5,523; 6,418] 0,883
	Andere	1 / 17 (5,9 %)	0 / 7 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	19 / 399 (4,8 %)	6 / 201 (3,0 %)	1,595 [0,647; 3,932] 0,310	0,2852	1,625 [0,639; 4,135] 0,308	-1,777 [-4,985; 1,431] 0,278
	Nein	5 / 127 (3,9 %)	3 / 49 (6,1 %)	0,643 [0,160; 2,589] 0,534		0,628 [0,144; 2,736] 0,536	2,185 [-5,555; 9,925] 0,580

Kardiovaskuläre Ereignisse: Definition auf der Basis der „preferred terms" unter Verwendung von adaptierten SMQ Gruppen.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
FAS = Full Analysis Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das FAS mit N = 776 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-316: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit kardialen Störungen> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Alters-gruppe	< 65 Jahre	47 / 394 (11,9 %)	20 / 178 (11,2 %)	1,062 [0,649; 1,737] 0,812	0,1676	1,070 [0,614; 1,866] 0,811	-0,693 [-6,683; 5,297] 0,821
	≥ 65 Jahre	21 / 132 (15,9 %)	18 / 72 (25,0 %)	0,636 [0,363; 1,114] 0,114		0,568 [0,279; 1,153] 0,117	9,091 [-4,314; 22,495] 0,184
Ge-schlecht	Männlich	33 / 289 (11,4 %)	23 / 153 (15,0 %)	0,760 [0,463; 1,246] 0,276	0,5553	0,729 [0,411; 1,292] 0,279	3,614 [-3,661; 10,889] 0,330
	Weiblich	35 / 237 (14,8 %)	15 / 97 (15,5 %)	0,955 [0,547; 1,667] 0,871		0,947 [0,491; 1,827] 0,871	0,696 [-8,533; 9,925] 0,882
Dialysetyp	HD	65 / 488 (13,3 %)	37 / 235 (15,7 %)	0,846 [0,583; 1,228] 0,379	0,7563	0,822 [0,531; 1,274] 0,381	2,425 [-3,593; 8,444] 0,430
	PD	3 / 38 (7,9 %)	1 / 15 (6,7 %)	1,184 [0,133; 10,506] 0,879		1,200 [0,115; 12,539] 0,879	-1,228 [-17,057; 14,600] 0,879
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	29 / 202 (14,4 %)	16 / 103 (15,5 %)	0,924 [0,527; 1,622] 0,784	0,7202	0,911 [0,470; 1,768] 0,784	1,178 [-8,055; 10,410] 0,803
	Nein	39 / 324 (12,0 %)	22 / 147 (15,0 %)	0,804 [0,495; 1,306] 0,379		0,778 [0,443; 1,366] 0,381	2,929 [-4,377; 10,235] 0,432
Region	EU	10 / 116 (8,6 %)	3 / 50 (6,0 %)	1,437 [0,413; 4,999] 0,569	0,4053	1,478 [0,389; 5,617] 0,566	-2,621 [-11,260; 6,019] 0,552
	US	40 / 254 (15,7 %)	21 / 125 (16,8 %)	0,937 [0,578; 1,519] 0,793		0,926 [0,519; 1,650] 0,793	1,052 [-7,634; 9,738] 0,812
	ROW	18 / 156 (11,5 %)	14 / 75 (18,7 %)	0,618 [0,325; 1,174] 0,142		0,568 [0,266; 1,216] 0,145	7,128 [-4,008; 18,265] 0,210
Rasse	Weiss	51 / 411 (12,4 %)	32 / 186 (17,2 %)	0,721 [0,480; 1,083	0,3624	0,682 [0,422; 1,102	4,796 [-2,070; 11,661

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
				0,115		0,118	0,171
	Schwarz	15 / 98 (15,3 %)	6 / 57 (10,5 %)	1,454 [0,598; 3,536 0,409		1,536 [0,560; 4,213 0,404	-4,780 [-16,223; 6,663 0,413
	Andere	2 / 17 (11,8 %)	0 / 7 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	54 / 399 (13,5 %)	32 / 201 (15,9 %)	0,850 [0,568; 1,272] 0,430	0,9005	0,827 [0,514; 1,328] 0,431	2,387 [-4,206; 8,979] 0,478
	Nein	14 / 127 (11,0 %)	6 / 49 (12,2 %)	0,900 [0,367; 2,209] 0,819		0,888 [0,321; 2,459] 0,819	1,221 [-10,152; 12,594] 0,833

Kardiovaskuläre Ereignisse: Definition auf der Basis der „preferred terms" unter Verwendung von adaptierten SMQ Gruppen.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
FAS = Full Analysis Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das FAS mit N = 776 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-317: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit vaskulären Störungen> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Alters-gruppe	< 65 Jahre	85 / 394 (21,6 %)	39 / 178 (21,9 %)	0,985 [0,704; 1,377] 0,928	0,3115	0,980 [0,639; 1,505] 0,928	0,337 [-7,929; 8,602] 0,936
	≥ 65 Jahre	28 / 132 (21,2 %)	21 / 72 (29,2 %)	0,727 [0,447; 1,184] 0,200		0,654 [0,339; 1,262] 0,205	7,955 [-6,788; 22,697] 0,290
Ge-schlecht	Männlich	61 / 289 (21,1 %)	42 / 153 (27,5 %)	0,769 [0,547; 1,081] 0,131	0,1458	0,707 [0,449; 1,113] 0,134	6,344 [-3,504; 16,192] 0,207
	Weiblich	52 / 237 (21,9 %)	18 / 97 (18,6 %)	1,182 [0,731; 1,913] 0,495		1,234 [0,679; 2,242] 0,491	-3,384 [-13,827; 7,059] 0,525
Dialysetyp	HD	105 / 488 (21,5 %)	58 / 235 (24,7 %)	0,872 [0,659; 1,154] 0,337	0,4066	0,837 [0,580; 1,207] 0,341	3,164 [-4,404; 10,733] 0,413
	PD	8 / 38 (21,1 %)	2 / 15 (13,3 %)	1,579 [0,378; 6,595] 0,531		1,733 [0,323; 9,306] 0,521	-7,719 [-31,263; 15,824] 0,520
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	52 / 202 (25,7 %)	30 / 103 (29,1 %)	0,884 [0,603; 1,294] 0,526	0,8487	0,844 [0,497; 1,432] 0,529	3,384 [-9,170; 15,937] 0,597
	Nein	61 / 324 (18,8 %)	30 / 147 (20,4 %)	0,923 [0,624; 1,364] 0,686		0,905 [0,555; 1,474] 0,687	1,581 [-7,117; 10,279] 0,722
Region	EU	21 / 116 (18,1 %)	12 / 50 (24,0 %)	0,754 [0,403; 1,412] 0,378	0,8330	0,700 [0,314; 1,562] 0,384	5,897 [-9,735; 21,528] 0,460
	USA	64 / 254 (25,2 %)	34 / 125 (27,2 %)	0,926 [0,649; 1,323] 0,674		0,902 [0,555; 1,465] 0,675	2,003 [-9,029; 13,035] 0,722
	ROW	28 / 156 (17,9 %)	14 / 75 (18,7 %)	0,962 [0,539; 1,716] 0,894		0,953 [0,468; 1,939] 0,895	0,718 [-11,106; 12,542] 0,905
Rasse	Weiss	81 / 411 (19,7 %)	41 / 186 (22,0 %)	0,894 [0,641; 1,248]	0,9498	0,868 [0,568; 1,326]	2,335 [-5,662; 10,332]

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
				0,510		0,512	0,567
	Schwarz	29 / 98 (29,6 %)	18 / 57 (31,6 %)	0,937 [0,575; 1,528] 0,795		0,911 [0,449; 1,847] 0,795	1,987 [-16,146; 20,120] 0,830
	Andere	3 / 17 (17,6 %)	1 / 7 (14,3 %)	1,235 [0,154; 9,937 0,843		1,286 [0,110; 15,003 0,841	-3,361 [-37,752; 31,030 0,848
Begleit-medikation	Ja	93 / 399 (23,3 %)	53 / 201 (26,4 %)	0,884 [0,660; 1,183] 0,407	0,5887	0,849 [0,574; 1,254] 0,410	3,060 [-5,474; 11,594] 0,482
	Nein	20 / 127 (15,7 %)	7 / 49 (14,3 %)	1,102 [0,498; 2,441] 0,810		1,121 [0,442; 2,848] 0,809	-1,462 [-14,097; 11,172] 0,821

Kardiovaskuläre Ereignisse: Definition auf der Basis der „preferred terms" unter Verwendung von adaptierten SMQ Gruppen.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
FAS = Full Analysis Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das FAS mit N = 776 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

4.3.1.3.4.2.2 <Endpunkt Patienten mit Störungen des Nervensystems> – RCT

Tabelle 4-318: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Störungen des Nervensystems> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	1 / 24 (4,2 %)	1 / 10 (10,0 %)	0,417 [0,029; 6,028] 0,521	0,9775	0,391 [0,022; 6,949] 0,523	5,833 [-15,400; 27,066] 0,590
	≥ 65 Jahre	1 / 15 (6,7 %)	0 / 6 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	2 / 23 (8,7 %)	0 / 8 (0,0 %)	n.a.	0,9592	n.a.	n.a.
	Weiblich	0 / 16 (0,0 %)	1 / 8 (12,5 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Region	EU	2 / 34 (5,9 %)	0 / 13 (0,0 %)	n.a.	0,9431	n.a.	n.a.
	US	0 / 5 (0,0 %)	1 / 3 (33,3 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	2 / 37 (5,4 %)	1 / 15 (6,7 %)	0,811 [0,079; 8,286] 0,860	0,9995	0,800 [0,067; 9,545] 0,860	1,261 [-13,800; 16,323] 0,870
	Schwarz	0 / 1 (0,0 %)	0 / 0 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 1 (0,0 %)	0 / 1 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	1 / 20 (5,0 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.	0,9728	n.a.	n.a.
	Nein	1 / 19 (5,3 %)	1 / 7 (14,3 %)	0,368 [0,026; 5,126] 0,457		0,333 [0,018; 6,191] 0,461	9,023 [-20,817; 38,862] 0,553

In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
RR = relatives Risiko OR = Odds Ratio ARR = Absolute Risikoreduktion FAS = Full Analysis Set KI = Konfidenzintervall Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das FAS mit N = 55 Patienten. Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-319: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Störungen des Nervensystems> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	39 / 394 (9,9 %)	22 / 178 (12,4 %)	0,801 [0,490; 1,310] 0,376	0,8353	0,779 [0,447; 1,358] 0,378	2,461 [-3,566; 8,488] 0,424
	≥ 65 Jahre	13 / 132 (9,8 %)	8 / 72 (11,1 %)	0,886 [0,385; 2,038] 0,776		0,874 [0,344; 2,219] 0,777	1,263 [-8,115; 10,640] 0,792
Geschlecht	Männlich	25 / 289 (8,7 %)	19 / 153 (12,4 %)	0,697 [0,397; 1,224] 0,208	0,4119	0,668 [0,355; 1,256] 0,210	3,768 [-2,765; 10,301] 0,258
	Weiblich	27 / 237 (11,4 %)	11 / 97 (11,3 %)	1,005 [0,519; 1,944] 0,989		1,005 [0,477; 2,117] 0,989	-0,052 [-8,013; 7,909] 0,990
Dialysetyp	HD	50 / 488 (10,2 %)	28 / 235 (11,9 %)	0,860 [0,556; 1,329] 0,497	0,4321	0,844 [0,516; 1,379] 0,498	1,669 [-3,579; 6,917] 0,533
	PD	2 / 38 (5,3 %)	2 / 15 (13,3 %)	0,395 [0,061; 2,553] 0,329		0,361 [0,046; 2,833] 0,332	8,070 [-11,796; 27,936] 0,426
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	24 / 202 (11,9 %)	18 / 103 (17,5 %)	0,680 [0,387; 1,194] 0,179	0,2988	0,637 [0,328; 1,236] 0,182	5,595 [-3,774; 14,963] 0,242
	Nein	28 / 324 (8,6 %)	12 / 147 (8,2 %)	1,059 [0,554; 2,023] 0,863		1,064 [0,525; 2,156] 0,863	-0,479 [-6,098; 5,141] 0,867
Region	EU	15 / 116 (12,9 %)	4 / 50 (8,0 %)	1,616 [0,565; 4,628] 0,371	0,3058	1,708 [0,537; 5,430] 0,364	-4,931 [-15,143; 5,281] 0,344
	US	29 / 254 (11,4 %)	19 / 125 (15,2 %)	0,751 [0,439; 1,286] 0,297		0,719 [0,386; 1,341] 0,299	3,783 [-4,216; 11,781] 0,354
	ROW	8 / 156 (5,1 %)	7 / 75 (9,3 %)	0,549 [0,207; 1,459] 0,229		0,525 [0,183; 1,507] 0,231	4,205 [-3,569; 11,979] 0,289
Rasse	Weiss	34 / 411 (8,3 %)	20 / 186 (10,8 %)	0,769 [0,455; 1,300]	0,9723	0,749 [0,418;	2,480 [-2,992; 7,952]

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
				0,327		1,339] 0,329	0,374
	Schwarz	15 / 98 (15,3 %)	10 / 57 (17,5 %)	0,872 [0,420; 1,811] 0,714		0,849 [0,354; 2,041] 0,715	2,238 [-11,113; 15,588] 0,743
	Andere	3 / 17 (17,6 %)	0 / 7 (0,0 %)	3 / 17 (17,6 %)		n.a.	n.a.
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	6 / 68 (8,8 %)	3 / 27 (11,1 %)	0,794 [0,214; 2,950] 0,731	0,9539	0,774 [0,179; 3,346] 0,732	2,288 [-12,132; 16,707] 0,756
	Nicht-Hispanisch o. Latino	46 / 458 (10,0 %)	27 / 223 (12,1 %)	0,830 [0,530; 1,298] 0,413		0,811 [0,489; 1,343] 0,415	2,064 [-3,347; 7,475] 0,455
Begleit-medikation	Ja	34 / 282 (12,1 %)	21 / 139 (15,1 %)	0,798 [0,482; 1,322] 0,381	0,7605	0,770 [0,429; 1,385] 0,383	3,051 [-4,576; 10,679] 0,433
	Nein	18 / 244 (7,4 %)	9 / 111 (8,1 %)	0,910 [0,422; 1,961] 0,809		0,903 [0,392; 2,078] 0,810	0,731 [-5,568; 7,030] 0,820

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das FAS mit N = 776 Patienten.
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
FAS = Full Analysis Set
KI = Konfidenzintervall
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-320: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Störungen des Nervensystems> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	61 / 394 (15,5 %)	29 / 178 (16,3 %)	0,950 [0,634; 1,425] 0,805	0,7109	0,941 [0,581; 1,525] 0,805	0,810 [-6,279; 7,899] 0,823
	≥ 65 Jahre	18 / 132 (13,6 %)	12 / 72 (16,7 %)	0,818 [0,418; 1,602] 0,558		0,789 [0,357; 1,747] 0,560	3,030 [-8,310; 14,371] 0,600
Geschlecht	Männlich	44 / 289 (15,2 %)	26 / 153 (17,0 %)	0,896 [0,575; 1,396] 0,627	0,8586	0,877 [0,516; 1,490] 0,628	1,769 [-6,163; 9,700] 0,662
	Weiblich	35 / 237 (14,8 %)	15 / 97 (15,5 %)	0,955 [0,547; 1,667] 0,871		0,947 [0,491; 1,827] 0,871	0,696 [-8,533; 9,925] 0,882
Dialysetyp	HD	72 / 488 (14,8 %)	39 / 235 (16,6 %)	0,889 [0,622; 1,271] 0,519	0.5583	0,870 [0,569; 1,331] 0,520	1,842 [-4,383; 8,066] 0,562
	PD	7 / 38 (18,4 %)	2 / 15 (13,3 %)	1,382 [0,323; 5,910] 0,663		1,468 [0,268; 8,032] 0,658	-5,088 [-28,059; 17,884] 0,664
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	38 / 202 (18,8 %)	22 / 103 (21,4 %)	0,881 [0,551; 1,407] 0,595	0,7501	0,853 [0,474; 1,537] 0,597	2,547 [-8,197; 13,291] 0,642
	Nein	41 / 324 (12,7 %)	19 / 147 (12,9 %)	0,979 [0,589; 1,627] 0,935		0,976 [0,545; 1,748] 0,935	0,271 [-6,713; 7,255] 0,939
Region	EU	22 / 116 (19,0 %)	7 / 50 (14,0 %)	1,355 [0,619; 2,965] 0,447	0,3642	1,438 [0,571; 3,622] 0,441	-4,966 [-18,018; 8,087] 0,456
	US	46 / 254 (18,1 %)	25 / 125 (20,0 %)	0,906 [0,585; 1,402] 0,656		0,885 [0,514; 1,521] 0,658	1,890 [-7,536; 11,316] 0,694
	ROW	11 / 156 (7,1 %)	9 / 75 (12,0 %)	0,588 [0,254; 1,357] 0,213		0,556 [0,220; 1,407] 0,215	4,949 [-3,930; 13,827] 0,275
Rasse	Weiss	56 / 411 (13,6 %)	29 / 186 (15,6 %)	0,874 [0,578; 1,322]	0,9995	0,854 [0,525;	1,966 [-4,737; 8,670]

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
				0,523		1,389] 0,525	0,565
	Schwarz	18 / 98 (18,4 %)	12 / 57 (21,1 %)	0,872 [0,454; 1,677] 0,682		0,844 [0,373; 1,909] 0,683	2,685 [-11,939; 17,310] 0,719
	Andere	5 / 17 (29,4 %)	0 / 7 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	68 / 399 (17,0 %)	38 / 201 (18,9 %)	0,901 [0,630; 1,291] 0,571	0,4814	0,881 [0,568; 1,367] 0,572	1,863 [-5,386; 9,111] 0,614
	Nein	11 / 127 (8,7 %)	3 / 49 (6,1 %)	1,415 [0,412; 4,856] 0,581		1,454 [0,388; 5,451] 0,579	-2,539 [-11,153; 6,075] 0,563

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das FAS mit N = 776 Patienten.
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
FAS = Full Analysis Set
KI = Konfidenzintervall
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

4.3.1.3.4.2.3 <Endpunkt Patienten mit symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Fraktur> – RCT

Tabelle 4-321: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Fraktur> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	0 / 24 (0,0 %)	0 / 10 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	≥ 65 Jahre	0 / 15 (0,0 %)	0 / 6 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	0 / 23 (0,0 %)	0 / 8 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Weiblich	0 / 16 (0,0 %)	0 / 8 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Region	EU	0 / 34 (0,0 %)	0 / 13 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	US	0 / 5 (0,0 %)	0 / 3 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	0 / 37 (0,0 %)	0 / 15 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Schwarz	0 / 1 (0,0 %)	0 / 0 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 1 (0,0 %)	0 / 1 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	0 / 20 (0,0 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Nein	0 / 19 (0,0 %)	0 / 7 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das FAS mit N = 55 Patienten.
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
ARR = Absolute Risikoreduktion FAS = Full Analysis Set KI = Konfidenzintervall Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-322: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Fraktur> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Alters-gruppe	< 65 Jahre	3 / 394 (0,8 %)	2 / 178 (1,1 %)	0,678 [0,114; 4,020] 0,668	0,8683	0,675 [0,112; 4,077] 0,669	0,362 [-1,417; 2,142] 0,690
	≥ 65 Jahre	2 / 132 (1,5 %)	2 / 72 (2,8 %)	0,545 [0,078; 3,791] 0,540		0,538 [0,074; 3,905] 0,540	1,263 [-3,123; 5,648] 0,573
Geschlecht	Männlich	3 / 289 (1,0 %)	1 / 153 (0,7 %)	1,588 [0,167; 15,139] 0,688	0,2270	1,594 [0,164; 15,459] 0,687	-0,384 [-2,123; 1,354] 0,665
	Weiblich	2 / 237 (0,8 %)	3 / 97 (3,1 %)	0,273 [0,046; 1,608] 0,151		0,267 [0,044; 1,622] 0,151	2,249 [-1,441; 5,939] 0,232
Dialysetyp	HD	5 / 488 (1,0 %)	4 / 235 (1,7 %)	0,602 [0,163; 2,221] 0,446	0,9990	0,598 [0,159; 2,247] 0,446	0,678 [-1,217; 2,572] 0,483
	PD	0 / 38 (0,0 %)	0 / 15 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	2 / 202 (1,0 %)	2 / 103 (1,9 %)	0,510 [0,073; 3,568] 0,497	0,8292	0,505 [0,070; 3,638] 0,498	0,952 [-2,069; 3,972] 0,537
	Nein	3 / 324 (0,9 %)	2 / 147 (1,4 %)	0,681 [0,115; 4,030] 0,671		0,678 [0,112; 4,099] 0,672	0,435 [-1,723; 2,592] 0,693
Region	EU	0 / 116 (0,0 %)	0 / 50 (0,0 %)	n.a.	0,8997	n.a.	n.a.
	US	3 / 254 (1,2 %)	3 / 125 (2,4 %)	0,492 [0,101; 2,403] 0,381		0,486 [0,097; 2,443] 0,381	1,219 [-1,808; 4,246] 0,430
	ROW	2 / 156 (1,3 %)	1 / 75 (1,3 %)	0,962 [0,089; 10,437] 0,974		0,961 [0,086; 10,769] 0,974	0,051 [-3,109; 3,211] 0,975
Rasse	Weiss	4 / 411 (1,0 %)	3 / 186 (1,6 %)	0,603 [0,136; 2,669] 0,505	0,9997	0,600 [0,133; 2,706] 0,506	0,640 [-1,420; 2,699] 0,543
	Schwarz	1 / 98 (1,0 %)	1 / 57 (1,8 %)	0,582 [0,037; 9,121]		0,577 [0,035; 9,411]	0,734 [-3,244; 4,712]

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
				0,700		0,700	0,718
	Andere	0 / 17 (0,0 %)	0 / 7 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	1 / 68 (1,5 %)	0 / 27 (0,0 %)	n.a.	0,9782	n.a.	n.a.
	Nicht-Hispanisch o. Latino	4 / 458 (0,9 %)	4 / 223 (1,8 %)	0,487 [0,123; 1,929] 0,306		0,482 [0,120; 1,947] 0,306	0,920 [-1,035; 2,875] 0,356
Begleit-medikation	Ja	2 / 282 (0,7 %)	3 / 139 (2,2 %)	0,329 [0,056; 1,944] 0,220	0,3299	0,324 [0,053; 1,961] 0,220	1,449 [-1,184; 4,082] 0,281
	Nein	3 / 244 (1,2 %)	1 / 111 (0,9 %)	1,365 [0,144; 12,975] 0,787		1,369 [0,141; 13,312] 0,787	-0,329 [-2,577; 1,919] 0,774

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar

Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das FAS mit N = 776 Patienten.

vs. = versus

RR = relatives Risiko

OR = Odds Ratio

ARR = Absolute Risikoreduktion

FAS = Full Analysis Set

KI = Konfidenzintervall

Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-323: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Fraktur> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Alters-gruppe	< 65 Jahre	9 / 394 (2,3 %)	2 / 178 (1,1 %)	2,033 [0,444; 9,313] 0,361	0,0804	2,057 [0,440; 9,620] 0,359	-1,161 [-3,318; 0,996] 0,292
	≥ 65 Jahre	2 / 132 (1,5 %)	4 / 72 (5,6 %)	0,273 [0,051; 1,453] 0,128		0,262 [0,047; 1,464] 0,127	4,040 [-1,795; 9,876] 0,175
Geschlecht	Männlich	6 / 289 (2,1 %)	3 / 153 (2,0 %)	1,059 [0,269; 4,175] 0,935	0,6612	1,060 [0,261; 4,299] 0,935	-0,115 [-2,887; 2,656] 0,935
	Weiblich	5 / 237 (2,1 %)	3 / 97 (3,1 %)	0,682 [0,166; 2,799] 0,595		0,675 [0,158; 2,883] 0,596	0,983 [-2,975; 4,941] 0,626
Dialysetyp	HD	10 / 488 (2,0 %)	6 / 235 (2,6 %)	0,803 [0,295; 2,182] 0,666	0,9787	0,798 [0,287; 2,224] 0,667	0,504 [-1,902; 2,910] 0,681
	PD	1 / 38 (2,6 %)	0 / 15 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	4 / 202 (2,0 %)	4 / 103 (3,9 %)	0,510 [0,130; 1,998] 0,334	0,2815	0,500 [0,122; 2,041] 0,334	1,903 [-2,369; 6,175] 0,383
	Nein	7 / 324 (2,2 %)	2 / 147 (1,4 %)	1,588 [0,334; 7,552] 0,561		1,601 [0,329; 7,801] 0,560	-0,800 [-3,273; 1,673] 0,526
Region	EU	3 / 116 (2,6 %)	1 / 50 (2,0 %)	1,293 [0,138; 12,131] 0,822	0,7452	1,301 [0,132; 12,819] 0,822	-0,586 [-5,478; 4,306] 0,814
	US	5 / 254 (2,0 %)	4 / 125 (3,2 %)	0,615 [0,168; 2,251] 0,463		0,607 [0,160; 2,303] 0,463	1,231 [-2,348; 4,811] 0,500
	ROW	3 / 156 (1,9 %)	1 / 75 (1,3 %)	1,442 [0,153; 13,634] 0,749		1,451 [0,148; 14,188] 0,749	-0,590 [-3,990; 2,811] 0,734
Rasse	Weiss	10 / 411 (2,4 %)	5 / 186 (2,7 %)	0,905 [0,314; 2,611] 0,854	0,9581	0,903 [0,304; 2,679] 0,854	0,255 [-2,542; 3,053] 0,858

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
	Schwarz	1 / 98 (1,0 %)	1 / 57 (1,8 %)	0,582 [0,037; 9,121] 0,700		0,577 [0,035; 9,411] 0,700	0,734 [-3,244; 4,712] 0,718
	Andere	0 / 17 (0,0 %)	0 / 7 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	10 / 399 (2,5 %)	6 / 201 (3,0 %)	0,840 [0,310; 2,277] 0,731	0,9772	0,835 [0,299; 2,332] 0,731	0,479 [-2,370; 3,328] 0,742
	Nein	1 / 127 (0,8 %)	0 / 49 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar

Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das FAS mit N = 776 Patienten.

vs. = versus

RR = relatives Risiko

OR = Odds Ratio

ARR = Absolute Risikoreduktion

FAS = Full Analysis Set

KI = Konfidenzintervall

Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

4.3.1.3.4.2.4 <Endpunkt Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie> – RCT

Tabelle 4-324: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Alters-gruppe	< 65 Jahre	2 / 24 (8,3 %)	1 / 10 (10,0 %)	0,833 [0,085; 8,182] 0,876	0,9764	0,818 [0,066; 10,196] 0,876	1,667 [-21,083; 24,416] 0,886
	≥ 65 Jahre	1 / 15 (6,7 %)	0 / 6 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	2 / 23 (8,7 %)	1 / 8 (12,5 %)	0,696 [0,072; 6,677] 0,753	0,9724	0,667 [0,052; 8,524] 0,755	3,804 [-23,499; 31,108] 0,785
	Weiblich	1 / 16 (6,3 %)	0 / 8 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Region	EU	3 / 34 (8,8 %)	0 / 13 (0,0 %)	n.a.	0,9603	n.a.	n.a.
	USA	0 / 5 (0,0 %)	1 / 3 (33,3 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	3 / 37 (8,1 %)	0 / 15 (0,0 %)	n.a.	0,9967	n.a.	n.a.
	Schwarz	0 / 1 (0,0 %)	0 / 0 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 1 (0,0 %)	1 / 1 (100,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	2 / 20 (10,0 %)	1 / 9 (11,1 %)	0,900 [0,093; 8,693] 0,927	0,9752	0,889 [0,070; 11,280] 0,928	1,111 [-24,702; 26,924] 0,933
	Nein	1 / 19 (5,3 %)	0 / 7 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

Hyperkalzämie: Definition auf der Basis der „preferred terms" unter Verwendung von adaptierten SMQ Gruppen
In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
RR = relatives Risiko OR = Odds Ratio ARR = Absolute Risikoreduktion FAS = Full Analysis Set KI = Konfidenzintervall Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das FAS mit N = 55 Patienten. Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-325:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	16 / 394 (4,1 %)	3 / 178 (1,7 %)	2,409 [0,711; 8,164] 0,158	0,7041	2,469 [0,710; 8,584] 0,155	-2,376 [-5,132; 0,381] 0,091
	≥ 65 Jahre	7 / 132 (5,3 %)	1 / 72 (1,4 %)	3,818 [0,479; 30,426] 0,206		3,976 [0,479; 32,973] 0,201	-3,914 [-8,694; 0,865] 0,108
Geschlecht	Männlich	14 / 289 (4,8 %)	1 / 153 (0,7 %)	7,412 [0,984; 55,831] 0,052	0,1397	7,738 [1,008; 59,416] 0,049	-4,191 [-7,033; -1,348] 0,004
	Weiblich	9 / 237 (3,8 %)	3 / 97 (3,1 %)	1,228 [0,340; 4,439] 0,754		1,237 [0,328; 4,670] 0,754	-0,705 [-4,995; 3,585] 0,747
Dialysetyp	HD	22 / 488 (4,5 %)	4 / 235 (1,7 %)	2,649 [0,923; 7,598] 0,070	0,9772	2,726 [0,929; 8,004] 0,068	-2,806 [-5,322; -0,290] 0,029
	PD	1 / 38 (2,6 %)	0 / 15 (0,0 %)	n.a.		n.a	n.a
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	12 / 202 (5,9 %)	0 / 103 (0,0 %)	n.a.	0,9699	n.a.	n.a.
	Nein	11 / 324 (3,4 %)	4 / 147 (2,7 %)	1,248 [0,404; 3,853] 0,701		1,256 [0,393; 4,013] 0,700	-0,674 [-4,011; 2,663] 0,692
Region	EU	5 / 116 (4,3 %)	1 / 50 (2,0 %)	2,155 [0,258; 17,978] 0,478	0,9165	2,207 [0,251; 19,393] 0,475	-2,310 [-7,755; 3,134] 0,406
	US	10 / 254 (3,9 %)	2 / 125 (1,6 %)	2,461 [0,547; 11,061] 0,240		2,520 [0,544; 11,682] 0,237	-2,337 [-5,634; 0,960] 0,165
	ROW	8 / 156 (5,1 %)	1 / 75 (1,3 %)	3,846 [0,490; 30,193] 0,200		4,000 [0,491; 32,583] 0,195	-3,795 [-8,206; 0,616] 0,092
Rasse	Weiss	18 / 411 (4,4 %)	3 / 186 (1,6 %)	2,715 [0,810; 9,105] 0,106	0,9923	2,794 [0,813; 9,604] 0,103	-2,767 [-5,491; -0,042] 0,047

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
	Schwarz	4 / 98 (4,1 %)	1 / 57 (1,8 %)	2,327 [0,266; 20,312] 0,445		2,383 [0,260; 21,856] 0,443	-2,327 [-7,602; 2,947] 0,387
	Andere	1 / 17 (5,9 %)	0 / 7 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	4 / 68 (5,9 %)	0 / 27 (0,0 %)	n.a.	0,9777	n.a.	n.a.
	Nicht-Hispanisch o. Latino	19 / 458 (4,1 %)	4 / 223 (1,8 %)	2,313 [0,796; 6,718] 0,123		2,370 [0,796; 7,050] 0,121	-2,355 [-4,918; 0,208] 0,072
Begleit-medikation	Ja	12 / 282 (4,3 %)	3 / 139 (2,2 %)	1,972 [0,566; 6,873] 0,287	0,4443	2,015 [0,559; 7,260] 0,284	-2,097 [-5,527; 1,332] 0,231
	Nein	11 / 244 (4,5 %)	1 / 111 (0,9 %)	5,004 [0,654; 38,284] 0,121		5,193 [0,662; 40,730] 0,117	-3,607 [-6,803; -0,411] 0,027

Hyperkalzämie: Definition auf der Basis der „preferred terms” unter Verwendung von adaptierten SMQ Gruppen
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
FAS = Full Analysis Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das FAS mit N = 776 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-326:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	19 / 394 (4,8 %)	6 / 178 (3,4 %)	1,431 [0,581; 3,521] 0,436	0,8597	1,452 [0,570; 3,701] 0,434	-1,452 [-4,912; 2,009] 0,411
	≥ 65 Jahre	9 / 132 (6,8 %)	3 / 72 (4,2 %)	1,636 [0,457; 5,854] 0,449		1,683 [0,441; 6,424] 0,446	-2,652 [-9,138; 3,835] 0,423
Geschlecht	Männlich	16 / 289 (5,5 %)	2 / 153 (1,3 %)	4,235 [0,987; 18,180] 0,052	0,0388	4,425 [1,004; 19,504] 0,049	-4,229 [-7,491; -0,967] 0,011
	Weiblich	12 / 237 (5,1 %)	7 / 97 (7,2 %)	0,702 [0,285; 1,729] 0,441		0,686 [0,262; 1,797] 0,443	2,153 [-3,912; 8,218] 0,487
Dialysetyp	HD	26 / 488 (5,3 %)	8 / 235 (3,4 %)	1,565 [0,720; 3,404] 0,259	0,5886	1,597 [0,712; 3,583] 0,256	-1,924 [-5,048; 1,200] 0,227
	PD	2 / 38 (5,3 %)	1 / 15 (6,7 %)	0,789 [0,077; 8,073] 0,842		0,778 [0,065; 9,274] 0,842	1,404 [-13,561; 16,368] 0,854
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	14 / 202 (6,9 %)	5 / 103 (4,9 %)	1,428 [0,529; 3,855] 0,482	0,8980	1,460 [0,511; 4,171] 0,480	-2,076 [-7,670; 3,517] 0,467
	Nein	14 / 324 (4,3 %)	4 / 147 (2,7 %)	1,588 [0,532; 4,742] 0,407		1,615 [0,522; 4,992] 0,406	-1,600 [-5,098; 1,898] 0,370
Region	EU	5 / 116 (4,3 %)	1 / 50 (2,0 %)	2,155 [0,258; 17,978] 0,478	0,2970	2,207 [0,251; 19,393] 0,475	-2,310 [-7,755; 3,134] 0,406
	US	13 / 254 (5,1 %)	7 / 125 (5,6 %)	0,914 [0,374; 2,233] 0,844		0,909 [0,353; 2,339] 0,844	0,482 [-4,513; 5,477] 0,850
	ROW	10 / 156 (6,4 %)	1 / 75 (1,3 %)	4,808 [0,627; 36,867] 0,131		5,068 [0,637; 40,350] 0,125	-5,077 [-9,832; -0,321] 0,036
Rasse	Weiss	21 / 411 (5,1 %)	4 / 186 (2,2 %)	2,376 [0,827; 6,824]	0,3134	2,450 [0,829; 7,241]	-2,959 [-5,995; 0,077]

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
				0,108		0,105	0,056
	Schwarz	6 / 98 (6,1 %)	4 / 57 (7,0 %)	0,872 [0,257; 2,962] 0,827		0,864 [0,233; 3,201] 0,827	0,895 [-7,548; 9,339] 0,835
	Andere	1 / 17 (5,9 %)	1 / 7 (14,3 %)	0,412 [0,030; 5,703] 0,508		0,375 [0,020; 6,997] 0,511	8,403 [-21,877; 38,684] 0,586
Begleit-medikation	Ja	21 / 399 (5,3 %)	9 / 201 (4,5 %)	1,175 [0,548; 2,519] 0,678	0,9764	1,185 [0,533; 2,638] 0,677	-0,786 [-4,477; 2,906] 0,677
	Nein	7 / 127 (5,5 %)	0 / 49 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

Hyperkalzämie: Definition auf der Basis der „preferred terms" unter Verwendung von adaptierten SMQ Gruppen
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
FAS = Full Analysis Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das FAS mit N = 776 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-327: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie*> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	3 / 24 (12,5 %)	2 / 10 (20,0 %)	0,625 [0,122; 3,190] 0,572	0,9714	0,571 [0,080; 4,080] 0,577	7,500 [-23,619; 38,619] 0,637
	≥ 65 Jahre	1 / 15 (6,7 %)	0 / 6 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	2 / 23 (8,7 %)	1 / 8 (12,5 %)	0,696 [0,072; 6,677] 0,753	0,8262	0,667 [0,052; 8,524] 0,755	3,804 [-23,499; 31,108] 0,785
	Weiblich	2 / 16 (12,5 %)	1/ 8 (12,5 %)	1,000 [0,106; 9,444] 1,000		1,000 [0,077; 13,016] 1,000	-0,000 [-30,006; 30,006] 1,000
Region	EU	4 / 34 (11,8 %)	1 / 13 (7,7 %)	1,529 [0,188; 12,440] 0,691	0,9696	1,600 [0,162; 15,820] 0,688	-4,072 [-23,052; 14,907] 0,674
	USA	0 / 5 (0,0 %)	1 / 3 (33,3 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	4 / 37 (10,8 %)	1 / 15 (6,7 %)	1,622 [0,197; 13,343] 0,653	0,9827	1,697 [0,174; 16,570] 0,649	-4,144 [-20,966; 12,678] 0,629
	Schwarz	0 / 1 (0,0 %)	0 / 0 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 1 (0,0 %)	1 / 1 (100,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	3 / 20 (15,0 %)	2 / 9 (22,2 %)	0,675 [0,135; 3,367] 0,632	0,9701	0,618 [0,084; 4,536] 0,636	7,222 [-27,943; 42,388] 0,687
	Nein	1 / 19 (5,3 %)	0 / 7 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar

*Hyperkalzämie: Serumkalziumspiegel zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen Studienbeginn und Studienende > 2,5 mmol / L (> 10,0 mg / dL)

In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das FAS mit N = 55 Patienten.							
vs. = versus							
RR = relatives Risiko							
OR = Odds Ratio							
ARR = Absolute Risikoreduktion							
FAS = Full Analysis Set							
KI = Konfidenzintervall							
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-328: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie*> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	19 / 394 (4,8 %)	3 / 178 (1,7 %)	2,861 [0,858; 9,545] 0,087	0,9149	2,956 [0,863; 10,120] 0,084	-3,137 [-6,025; -0,249] 0,033
	≥ 65 Jahre	6 / 132 (4,5 %)	1 / 72 (1,4 %)	3,273 [0,402; 26,657] 0,268		3,381 [0,399; 28,647] 0,264	-3,157 [-7,700; 1,386] 0,173
Geschlecht	Männlich	13 / 289 (4,5 %)	2 / 153 (1,3 %)	3,441 [0,787; 15,053] 0,101	0,7554	3,556 [0,792; 15,967] 0,098	-3,191 [-6,234; -0,148] 0,040
	Weiblich	12 / 237 (5,1 %)	2 / 97 (2,1 %)	2,456 [0,560; 10,768] 0,234		2,533 [0,556; 11,537] 0,229	-3,001 [-7,048; 1,045] 0,146
Dialysetyp	HD	23 / 488 (4,7 %)	4 / 235 (1,7 %)	2,769 [0,969; 7,915] 0,057	0,9750	2,856 [0,976; 8,356] 0,055	-3,011 [-5,559; -0,463] 0,021
	PD	2 / 38 (5,3 %)	0 / 15 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	10 / 202 (5,0 %)	0 / 103 (0,0 %)	n.a.	0,9702	n.a.	n.a.
	Nein	15 / 324 (4,6 %)	4 / 147 (2,7 %)	1,701 [0,575; 5,038] 0,337		1,735 [0,566; 5,322] 0,335	-1,909 [-5,458; 1,641] 0,292
Region	EU	6 / 116 (5,2 %)	1 / 50 (2,0 %)	2,586 [0,320; 20,928] 0,373	0,9521	2,673 [0,313; 22,799] 0,369	-3,172 [-8,873; 2,528] 0,275
	US	8 / 254 (3,1 %)	1 / 125 (0,8 %)	3,937 [0,498; 31,131] 0,194		4,033 [0,499; 32,604] 0,191	-2,350 [-5,037; 0,338] 0,087
	ROW	11 / 156 (7,1 %)	2 / 75 (2,7 %)	2,644 [0,601; 11,631] 0,198		2,769 [0,598; 12,822] 0,193	-4,385 [-9,954; 1,185] 0,123
Rasse	Weiss	22 / 411 (5,4 %)	4 / 186 (2,2 %)	2,489 [0,870; 7,121] 0,089	0,9982	2,573 [0,874; 7,576] 0,086	-3,202 [-6,275; -0,129] 0,041

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
	Schwarz	2 / 98 (2,0 %)	0 / 57 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	1 / 17 (5,9 %)	0 / 7 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	5 / 68 (7,4 %)	0 / 27 (0,0 %)	n.a.	0,9767	n.a.	n.a.
	Nicht-Hispanisch o. Latino	20 / 458 (4,4 %)	4 / 223 (1,8 %)	2,434 [0,842; 7,038] 0,100		2,500 [0,844; 7,404] 0,098	-2,573 [-5,172; 0,025] 0,052
Begleit-medikation	Ja	10 / 282 (3,5 %)	3 / 139 (2,2 %)	1,643 [0,460; 5,875] 0,445	0,2358	1,667 [0,451; 6,156] 0,443	-1,388 [-4,673; 1,898] 0,408
	Nein	15 / 244 (6,1 %)	1 / 111 (0,9 %)	6,824 [0,913; 51,018] 0,061		7,205 [0,940; 55,245] 0,057	-5,247 [-8,824; -1,669] 0,004

*Hyperkalzämie: Serumkalziumspiegel zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen Studienbeginn und Studienende > 2,75 mmol / L (> 11,0 mg / dL)
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
FAS = Full Analysis Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das FAS mit N = 776 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-329: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie*> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	20 / 394 (5,1 %)	7 / 178 (3,9 %)	1,291 [0,556; 2,997] 0,553	0,5525	1,306 [0,542; 3,148] 0,552	-1,144 [-4,809; 2,522] 0,541
	≥ 65 Jahre	8 / 132 (6,1 %)	2 / 72 (2,8 %)	2,182 [0,476; 10,002] 0,315		2,258 [0,467; 10,929] 0,311	-3,283 [-8,980; 2,414] 0,259
Geschlecht	Männlich	15 / 289 (5,2 %)	3 / 153 (2,0 %)	2,647 [0,778; 9,002] 0,119	0,1655	2,737 [0,780; 9,606] 0,116	-3,230 [-6,668; 0,209] 0,066
	Weiblich	13 / 237 (5,5 %)	6 / 97 (6,2 %)	0,887 [0,347; 2,266] 0,802		0,880 [0,325; 2,387] 0,802	0,700 [-5,078; 6,479] 0,812
Dialysetyp	HD	25 / 488 (5,1 %)	8 / 235 (3,4 %)	1,505 [0,689; 3,285] 0,305	0,8471	1,532 [0,680; 3,450] 0,303	-1,719 [-4,817; 1,379] 0,277
	PD	3 / 38 (7,9 %)	1 / 15 (6,7 %)	1,184 [0,133; 10,506] 0,879		1,200 [0,115; 12,539] 0,879	-1,228 [-17,057; 14,600] 0,879
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	12 / 202 (5,9 %)	4 / 103 (3,9 %)	1,530 [0,506; 4,625] 0,451	0,9415	1,563 [0,491; 4,973] 0,449	-2,057 [-7,135; 3,020] 0,427
	Nein	16 / 324 (4,9 %)	5 / 147 (3,4 %)	1,452 [0,542; 3,888] 0,458		1,475 [0,530; 4,106] 0,457	-1,537 [-5,377; 2,303] 0,433
Region	EU	6 / 116 (5,2 %)	1 / 50 (2,0 %)	2,586 [0,320; 20,928] 0,373	0,2173	2,673 [0,313; 22,799] 0,369	-3,172 [-8,873; 2,528] 0,275
	US	9 / 254 (3,5 %)	6 / 125 (4,8 %)	0,738 [0,269; 2,028] 0,556		0,729 [0,253; 2,094] 0,557	1,257 [-3,228; 5,741] 0,583
	ROW	13 / 156 (8,3 %)	2 / 75 (2,7 %)	3,125 [0,724; 13,496] 0,127		3,318 [0,729; 15,098] 0,121	-5,667 [-11,513; 0,180] 0,057
Rasse	Weiss	24 / 411 (5,8 %)	5 / 186 (2,7 %)	2,172 [0,842; 5,605]	0,2418	2,245 [0,843; 5,979]	-3,151 [-6,469; 0,167]

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
				0,109		0,106	0,063
	Schwarz	3 / 98 (3,1 %)	3 / 57 (5,3 %)	0,582 [0,121; 2,786] 0,498		0,568 [0,111; 2,915] 0,498	2,202 [-4,688; 9,092] 0,531
	Andere	1 / 17 (5,9 %)	1 / 7 (14,3 %)	0,412 [0,030; 5,703] 0,508		0,375 [0,020; 6,997] 0,511	8,403 [-21,877; 38,684] 0,586
Begleit-medikation	Ja	18 / 399 (4,5 %)	9 / 201 (4,5 %)	1,008 [0,461; 2,202] 0,985	0,9754	1,008 [0,444; 2,285] 0,985	-0,034 [-3,625; 3,558] 0,985
	Nein	10 / 127 (7,9 %)	0 / 49 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

*Hyperkalzämie: Serumkalziumspiegel zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen Studienbeginn und Studienende > 2,75 mmol / L (> 11,0 mg / dL)
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
FAS = Full Analysis Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das FAS mit N = 776 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-330: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit anhaltender Hyperkalzämie**> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	4 / 394 (1,0 %)	1 / 178 (0,6 %)	1,807 [0,203; 16,053] 0,595	0,9737	1,815 [0,201; 16,359] 0,595	-0,453 [-1,937; 1,031] 0,549
	≥ 65 Jahre	0 / 132 (0,0 %)	1 / 72 (1,4 %)	0,000 [0,000;] 1,000		0,000 [0,000;] 1,000	n.a.
Geschlecht	Männlich	2 / 289 (0,7 %)	0 / 153 (0,0 %)	n.a.	0,9725	n.a.	n.a.
	Weiblich	2 / 237 (0,8 %)	2 / 97 (2,1 %)	0,409 [0,058; 2,864] 0,368		0,404 [0,056; 2,912] 0,369	1,218 [-1,870; 4,306] 0,439
Dialysetyp	HD	3 / 488 (0,6 %)	2 / 235 (0,9 %)	0,722 [0,122; 4,294] 0,721	0,9765	0,721 [0,120; 4,342] 0,721	0,236 [-1,133; 1,606] 0,735
	PD	1 / 38 (2,6 %)	0 / 15 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	2 / 202 (1,0 %)	0 / 103 (0,0 %)	n.a.	0,9770	n.a.	n.a.
	Nein	2 / 324 (0,6 %)	2 / 147 (1,4 %)	0,454 [0,065; 3,190] 0,427		0,450 [0,063; 3,228] 0,427	0,743 [-1,327; 2,814] 0,482
Region	EU	0 / 116 (0,0 %)	1 / 50 (2,0 %)	0,000 [0,000;] 1,000	0,9983	0,000 [0,000;] 1,000	n.a.
	US	2 / 254 (0,8 %)	1 / 125 (0,8 %)	0,984 [0,090; 10,751] 0,990		0,984 [0,088; 10,958] 0,990	0,013 [-1,898; 1,923] 0,990
	ROW	2 / 156 (1,3 %)	0 / 75 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	3 / 411 (0,7 %)	2 / 186 (1,1 %)	0,679 [0,114; 4,029] 0,670	0,9998	0,676 [0,112; 4,083] 0,670	0,345 [-1,358; 2,049] 0,691
	Schwarz	0 / 98 (0,0 %)	0 / 57 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	1 / 17 (5,9 %)	0 / 7 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	2 / 68 (2,9 %)	0 / 27 (0,0 %)	n.a.	0,9767	n.a.	n.a.
	Nicht-Hispanisch o. Latino	2 / 458 (0,4 %)	2 / 223 (0,9 %)	0,487 [0,069; 3,434] 0,470		0,485 [0,068; 3,463] 0,470	0,460 [-0,922; 1,843] 0,514
Begleit-medikation	Ja	2 / 282 (0,7 %)	2 / 139 (1,4 %)	0,493 [0,070; 3,462] 0,477	0,9766	0,489 [0,068; 3,511] 0,477	0,730 [-1,494; 2,953] 0,520
	Nein	2 / 244 (0,8 %)	0 / 111 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

** anhaltende Hyperkalzämie: wenn zwei aufeinanderfolgende Proben einen Serumkalziumspiegel > 2,75 mmol / L (> 11,0 mg / dL) zeigen mit mindestens 6 Tage zwischen den beiden Proben lagen.

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar

vs. = versus

RR = relatives Risiko

OR = Odds Ratio

ARR = Absolute Risikoreduktion

FAS = Full Analysis Set

KI = Konfidenzintervall

Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das FAS mit N = 776 Patienten.

Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-331: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit anhaltender Hyperkalzämie**> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	4 / 394 (1,0 %)	1 / 178 (0,6 %)	1,807 [0,203; 16,053] 0,595	0,9737	1,815 [0,201; 16,359] 0,595	-0,453 [-1,937; 1,031] 0,549
	≥ 65 Jahre	0 / 132 (0,0 %)	1 / 72 (1,4 %)	n.a. 1,000		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	2 / 289 (0,7 %)	0 / 153 (0,0 %)	n.a.	0,9725	n.a.	n.a.
	Weiblich	2 / 237 (0,8 %)	2 / 97 (2,1 %)	0,409 [0,058; 2,864] 0,368		0,404 [0,056; 2,912] 0,369	1,218 [-1,870; 4,306] 0,439
Dialysetyp	HD	3 / 488 (0,6 %)	2 / 235 (0,9 %)	0,722 [0,122; 4,294] 0,721	0,9765	0,721 [0,120; 4,342] 0,721	0,236 [-1,133; 1,606] 0,735
	PD	1 / 38 (2,6 %)	0 / 15 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	2 / 202 (1,0 %)	0 / 103 (0,0 %)	n.a.	0,9770	n.a.	n.a.
	Nein	2 / 324 (0,6 %)	2 / 147 (1,4 %)	0,454 [0,065; 3,190] 0,427		0,450 [0,063; 3,228] 0,427	0,743 [-1,327; 2,814] 0,482
Region	EU	0 / 116 (0,0 %)	1 / 50 (2,0 %)	n.a.	0,9983	n.a.	n.a.
	US	2 / 254 (0,8 %)	1 / 125 (0,8 %)	0,984 [0,090; 10,751] 0,990		0,984 [0,088; 10,958] 0,990	0,013 [-1,898; 1,923] 0,990
	ROW	2 / 156 (1,3 %)	0 / 75 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	3 / 411 (0,7 %)	2 / 186 (1,1 %)	0,679 [0,114; 4,029] 0,670	0,9998	0,676 [0,112; 4,083] 0,670	0,345 [-1,358; 2,049] 0,691
	Schwarz	0 / 98 (0,0 %)	0 / 57 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	1 / 17 (5,9 %)	0 / 7 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Begleit-medikation	Ja	2 / 399 (0,5 %)	2 / 201 (1,0 %)	0,504 [0,071; 3,550] 0,491	0,9751	0,501 [0,070; 3,585] 0,491	0,494 [-1,050; 2,038] 0,531
	Nein	2 / 127 (1,6 %)	0 / 49 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

** anhaltende Hyperkalzämie: wenn zwei aufeinanderfolgende Proben einen Serumkalziumspiegel > 2,75 mmol / L (> 11,0 mg / dL) zeigen mit mindestens 6 Tage zwischen den beiden Proben lagen.

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar

vs. = versus

RR = relatives Risiko

OR = Odds Ratio

ARR = Absolute Risikoreduktion

FAS = Full Analysis Set

KI = Konfidenzintervall

Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das FAS mit N = 776 Patienten.

Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-332: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	2 / 26 (7,7 %)	1 / 12 (8,3 %)	0,923 [0,092; 9,216] 0,946	0,977	0,917 [0,075; 11,215] 0,946	0,641 [-18,863; 20,145] 0,949
	≥ 65 Jahre	1 / 15 (6,7 %)	0 / 6 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	2 / 25 (8,0 %)	1 / 9 (11,1 %)	0,720 [0,074; 7,013] 0,777	0,972	0,696 [0,055; 8,748] 0,779	3,111 [-21,326; 27,548] 0,803
	Weiblich	1 / 16 (6,3 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Region	EU	3 / 35 (8,6 %)	0 / 14 (0,0 %)	n.a.	0,959	n.a.	n.a.
	USA	0 / 6 (0,0 %)	1 / 4 (25,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	3 / 39 (7,7 %)	0 / 17 (0,0 %)	n.a.	0,998	n.a.	n.a.
	Schwarz	0 / 1 (0,0 %)	0 / 0 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 1 (0,0 %)	1 / 1 (100,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	2 / 22 (9,1 %)	1 / 10 (10,0 %)	0,909 [0,093; 8,898] 0,935	0,974	0,900 [0,072; 11,254] 0,935	0,909 [-22,391; 24,209] 0,939
	Nein	1 / 19 (5,3 %)	0 / 8 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

Hyperkalzämie: Definition auf der Basis der „preferred terms" unter Verwendung von adaptierten SMQ Gruppen
In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
RR = relatives Risiko OR = Odds Ratio ARR = Absolute Risikoreduktion SAF = Safety Set KI = Konfidenzintervall Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 59 Patienten. Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-333:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	16 / 401 (4,0 %)	3 / 179 (1,7 %)	2,381 [0,703; 8,068] 0,164	0,715	2,438 [0,701; 8,475] 0,161	-2,314 [-5,038; 0,410] 0,096
	≥ 65 Jahre	7 / 136 (5,1 %)	1 / 72 (1,4 %)	3,706 [0,465; 29,537] 0,216		3,853 [0,465; 31,944] 0,211	-3,758 [-8,443; 0,927] 0,116
Geschlecht	Männlich	14 / 298 (4,7 %)	1 / 153 (0,7 %)	7,188 [0,954; 54,151] 0,056	0,147	7,493 [0,976; 57,527] 0,053	-4,044 [-6,819; -1,270] 0,004
	Weiblich	9 / 239 (3,8 %)	3 / 98 (3,1 %)	1,230 [0,340; 4,448] 0,752		1,239 [0,328; 4,677] 0,752	-0,704 [-4,953; 3,544] 0,745
Dialysetyp	HD	22 / 498 (4,4 %)	4 / 235 (1,7 %)	2,595 [0,905; 7,446] 0,076	0,977	2,669 [0,909; 7,835] 0,074	-2,716 [-5,204; -0,228] 0,032
	PD	1 / 39 (2,6 %)	0 / 16 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	12 / 207 (5,8 %)	0 / 103 (0,0 %)	n.a.	0,970	n.a.	n.a.
	Nein	11 / 330 (3,3 %)	4 / 148 (2,7 %)	1,233 [0,399; 3,810] 0,716		1,241 [0,389; 3,965] 0,715	-0,631 [-3,931; 2,670] 0,708
Region	EU	5 / 119 (4,2 %)	1 / 51 (2,0 %)	2,143 [0,257; 17,885] 0,481	0,914	2,193 [0,250; 19,257] 0,479	-2,241 [-7,564; 3,082] 0,409
	USA	10 / 261 (3,8 %)	2 / 125 (1,6 %)	2,395 [0,533; 10,766] 0,255		2,450 [0,529; 11,354] 0,252	-2,231 [-5,480; 1,018] 0,178
	ROW	8 / 157 (5,1 %)	1 / 75 (1,3 %)	3,822 [0,487; 30,002] 0,202		3,973 [0,488; 32,363] 0,197	-3,762 [-8,155; 0,631] 0,093
Rasse	Weiss	18 / 420 (4,3 %)	3 / 187 (1,6 %)	2,671 [0,797; 8,959] 0,111	0,992	2,746 [0,799; 9,439] 0,109	-2,681 [-5,368; 0,005] 0,050

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
	Schwarz	4 / 100 (4,0 %)	1 / 57 (1,8 %)	2,280 [0,261; 19,910] 0,456		2,333 [0,254; 21,397] 0,454	-2,246 [-7,460; 2,969] 0,399
	Andere	1 / 17 (5,9 %)	0 / 7 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	4 / 69 (5,8 %)	0 / 27 (0,0 %)	n.a.	0,978	n.a.	n.a.
	Nicht-Hispanisch o. Latino	19 / 468 (4,1 %)	4 / 224 (1,8 %)	2,274 [0,783; 6,604] 0,131		2,327 [0,782; 6,924] 0,129	-2,274 [-4,803; 0,255] 0,078
Begleit-medikation	Ja	12 / 290 (4,1 %)	3 / 140 (2,1 %)	1,931 [0,554; 6,733] 0,302	0,440	1,971 [0,547; 7,101] 0,299	-1,995 [-5,366; 1,376] 0,246
	nein	11 / 247 (4,5 %)	1 / 111 (0,9 %)	4,943 [0,646; 37,821] 0,124		5,127 [0,654; 40,210] 0,120	-3,553 [-6,722; -0,383] 0,028

Hyperkalzämie: Definition auf der Basis der „preferred terms" unter Verwendung von adaptierten SMQ Gruppen

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar

vs. = versus

RR = relatives Risiko

OR = Odds Ratio

ARR = Absolute Risikoreduktion

SAF = Safety Set

KI = Konfidenzintervall

Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 788 Patienten.

Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-334:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	19 / 401 (4,7 %)	6 / 179 (3,4 %)	1,414 [0,574; 3,479] 0,451	0,878	1,434 [0,563; 3,654] 0,450	-1,386 [-4,811; 2,039] 0,428
	≥ 65 Jahre	9 / 136 (6,6 %)	3 / 72 (4,2 %)	1,588 [0,444; 5,684] 0,477		1,630 [0,427; 6,219] 0,475	-2,451 [-8,848; 3,946] 0,453
Geschlecht	Männlich	16 / 298 (5,4 %)	2 / 153 (1,3 %)	4,107 [0,957; 17,633] 0,057	0,043	4,284 [0,972; 18,88] 0,055	-4,062 [-7,256; -0,868] 0,013
	Weiblich	12 / 239 (5,0 %)	7 / 98 (7,1 %)	0,703 [0,285; 1,732] 0,444		0,687 [0,262; 1,801] 0,445	2,122 [-3,884; 8,128] 0,489
Dialysetyp	HD	26 / 498 (5,2 %)	8 / 235 (3,4 %)	1,534 [0,705; 3,336] 0,281	0,621	1,563 [0,697; 3,507] 0,279	-1,817 [-4,914; 1,280] 0,250
	PD	2 / 39 (5,1 %)	1 / 16 (6,3 %)	0,821 [0,080; 8,424] 0,868		0,811 [0,068; 9,627] 0,868	1,122 [-13,040; 15,284] 0,877
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	14 / 207 (6,8 %)	5 / 103 (4,9 %)	1,393 [0,516; 3,762] 0,513	0,884	1,422 [0,498; 4,062] 0,511	-1,909 [-7,446; 3,628] 0,499
	Nein	14 / 330 (4,2 %)	4 / 148 (2,7 %)	1,570 [0,526; 4,688] 0,419		1,595 [0,516; 4,930] 0,417	-1,540 [-4,997; 1,918] 0,383
Region	EU	5 / 119 (4,2 %)	1 / 51 (2,0 %)	2,143 [0,257; 17,885] 0,481	0,286	2,193 [0,250; 19,257] 0,479	-2,241 [-7,564; 3,082] 0,409
	USA	13 / 261 (5,0 %)	7 / 125 (5,6 %)	0,889 [0,364; 2,174] 0,797		0,884 [0,344; 2,273] 0,797	0,619 [-4,335; 5,573] 0,806
	ROW	10 / 157 (6,4 %)	1 / 75 (1,3 %)	4,777 [0,623; 36,633] 0,132		5,034 [0,632; 40,074] 0,127	-5,036 [-9,770; -0,302] 0,037
Rasse	Weiss	21 / 420 (5,0 %)	4 / 187 (2,1 %)	2,337 [0,814; 6,715	0,315	2,408 [0,815; 7,115	-2,861 [-5,856; 0,134

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
				(0,115)		(0,112)	(0,061)
	Schwarz	6 / 100 (6,0 %)	4 / 57 (7,0 %)	0,855 [0,252; 2,904] 0,802		0,846 [0,228; 3,132 (0,802)	1,018 [-7,370; 9,405 (0,812)
	Andere	1 / 17 (5,9 %)	1 / 7 (14,3 %)	0,412 [0,030; 5,703] 0,508		0,375 [0,020; 6,997] 0,511	8,403 [-21,877; 38,684] 0,586
Begleit-medikation	Ja	21 / 407 (5,2 %)	9 / 202 (4,5 %)	1,158 [0,540; 2,482] 0,706	0,977	1,167 [0,524; 2,596] 0,706	-0,704 [-4,357; 2,949] 0,706
	Nein	7 / 130 (5,4 %)	0 / 49 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

Hyperkalzämie: Definition auf der Basis der „preferred terms" unter Verwendung von adaptierten SMQ Gruppen
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 788 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-335: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie**> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	3 / 26 (11,5 %)	2 / 12 (16,7 %)	0,692 [0,133; 3,617] 0,663	0,973	0,652 [0,094; 4,525] 0,665	5,128 [-21,405; 31,661] 0,705
	≥ 65 Jahre	1 / 15 (6,7 %)	0 / 6 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	2 / 25 (8,0 %)	1 / 9 (11,1 %)	0,720 [0,074; 7,013] 0,777	0,787	0,696 [0,055; 8,748] 0,779	3,111 [-21,326; 27,548] 0,803
	Weiblich	2 / 16 (12,5 %)	1 / 9 (11,1 %)	1,125 [0,118; 10,752] 0,919		1,143 [0,089; 14,678] 0,918	-1,389 [-29,216; 26,439] 0,922
Region	EU	4 / 35 (11,4 %)	1 / 14 (7,1 %)	1,600 [0,196; 13,090] 0,661	0,969	1,677 [0,171; 16,482] 0,657	-4,286 [-22,214; 13,643] 0639
	USA	0 / 6 (0,0 %)	1 / 4 (25,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	4 / 39 (10,3 %)	1 / 17 (5,9 %)	1,744 [0,210; 14,468] 0,607	0,987	1,829 [0,189; 17,695] 0,602	-4,374 [-19,669; 10,921] 0,575
	Schwarz	0 / 1 (0,0 %)	0 / 0 (0,0 %)	n.a.			
	Andere	0 / 1 (0,0 %)	1 / 1 (100,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	3 / 22 (13,6 %)	2 / 10 (20,0 %)	0,682 [0,134; 3,465] 0,644	0,979	0,632 [0,088; 4,532] 0,648	6,364 [-25,360; 38,087] 0,694
	Nein	1 / 19 (5,3 %)	0 / 8 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar

**Hyperkalzämie basierend auf bestimmten Laborkriterien während der Behandlungszeit.

In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
vs. = versus RR = relatives Risiko OR = Odds Ratio ARR = Absolute Risikoreduktion SAF = Safety Set KI = Konfidenzintervall Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 59 Patienten. Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-336: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie**> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	19 / 401 (4,7 %)	3 / 179 (1,7 %)	2,827 [0,847; 9,432] 0,091	0,927	2,918 [0,852; 9,990] 0,088	-3,062 [-5,915; -0,210] 0,035
	≥ 65 Jahre	6 / 136 (4,4 %)	1 / 72 (1,4 %)	3,176 [0,390; 25,879] 0,280		3,277 [0,387; 27,759] 0,276	-3,023 [-7,481; 1,435] 0,184
Geschlecht	Männlich	13 / 298 (4,4 %)	2 / 153 (1,3 %)	3,337 [0,763; 14,600] 0,110	0,779	3,444 [0,767; 15,461] 0,107	-3,055 [-6,039; -0,071] 0,045
	Weiblich	12 / 239 (5,0 %)	2 / 98 (2,0 %)	2,460 [0,561; 10,790] 0,233		2,537 [0,557; 11,554] 0,229	-2,980 [-6,989; 1,029] 0,145
Dialysetyp	HD	23 / 498 (4,6 %)	4 / 235 (1,7 %)	2,713 [0,949; 7,757] 0,063	0,974	2,796 [0,956; 8,180] 0,060	-2,916 [-5,435; -0,397] 0,023
	PD	2 / 39 (5,1 %)	0 / 16 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	10 / 207 (4,8 %)	0 / 103 (0,0 %)	n.a.	0,970	n.a.	n.a.
	Nein	15 / 330 (4,5 %)	4 / 148 (2,7 %)	1,682 [0,568; 4,981] 0,348		1,714 [0,559; 5,256] 0,346	-1,843 [-5,351; 1,665] 0,303
Region	EU	6 / 119 (5,0 %)	1 / 51 (2,0 %)	2,571 [0,318; 20,820] 0,376	0,957	2,655 [0,311; 22,633] 0,372	-3,081 [-8,653; 2,491] 0,278
	USA	8 / 261 (3,1 %)	1 / 125 (0,8 %)	3,831 [0,484; 30,299] 0,203		3,921 [0,485; 31,698] 0,200	-2,265 [-4,905; 0,375] 0,093
	ROW	11 / 157 (7,0 %)	2 / 75 (2,7 %)	2,627 [0,597; 11,557] 0,201		2,750 [0,594; 12,733] 0,196	-4,340 [-9,890; 1,210] 0,125
Rasse	Weiss	22 / 420 (5,2 %)	4 / 187 (2,1 %)	2,449 [0,856; 7,007] 0,095	0,998	2,529 [0,859; 7,444] 0,092	-3,099 [-6,130; -0,068] 0,045

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
	Schwarz	2 / 100 (2,0 %)	0 / 57 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	1 / 17 (5,9 %)	0 / 7 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	5 / 69 (7,2 %)	0 / 27 (0,0 %)	n.a.	0,977	n.a.	n.a.
	Nicht-Hispanisch o. Latino	20 / 468 (4,3 %)	4 / 224 (1,8 %)	2,393 [0,828; 6,919] 0,107		2,455 [0,829; 7,271] 0,105	-2,488 [-5,051; 0,075] 0,057
Begleit-medikation	Ja	10 / 290 (3,4 %)	3 / 140 (2,1 %)	1,609 [0,450; 5,755] 0,464	0,233	1,631 [0,442; 6,022] 0,463	-1,305 [-4,538; 1,927] 0,429
	Nein	15 / 247 (6,1 %)	1 / 111 (0,9 %)	6,741 [0,902; 50,401] 0,063		7,112 [0,928; 54,528] 0,059	-5,172 [-8,716; -1,628] 0,004

**Hyperkalzämie basierend auf bestimmten Laborkriterien zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen Studienbeginn und Studienende.

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar

vs. = versus

RR = relatives Risiko

OR = Odds Ratio

ARR = Absolute Risikoreduktion

SAF = Safety Set

KI = Konfidenzintervall

Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 788 Patienten.

Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-337: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie**> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	20 / 401 (5,0 %)	7 / 179 (3,9 %)	1,275 [0,549; 2,962] 0,571	0,566	1,290 [0,535; 3,108] 0,571	-1,077 [-4,706; 2,552] 0,561
	≥ 65 Jahre	8 / 136 (5,9 %)	2 / 72 (2,8 %)	2,118 [0,462; 9,711] 0,334		2,187 [0,452; 10,585] 0,331	-3,105 [-8,711; 2,502] 0,278
Geschlecht	Männlich	15 / 298 (5,0 %)	3 / 153 (2,0 %)	2,567 [0,755; 8,732] 0,131	0,179	2,650 [0,755; 9,299] 0,128	-3,073 [-6,451; 0,305] 0,075
	Weiblich	13 / 239 (5,4 %)	6 / 98 (6,1 %)	0,888 [0,348; 2,271] 0,805		0,882 [0,325; 2,391] 0,805	0,683 [-5,039; 6,405] 0,815
Dialysetyp	HD	25 / 498 (5,0 %)	8 / 235 (3,4 %)	1,475 [0,675; 3,220] 0,330	0,885	1,500 [0,666; 3,377] 0,328	-1,616 [-4,688; 1,456] 0,303
	PD	3 / 39 (7,7 %)	1 / 16 (6,3 %)	1,231 [0,138; 10,965] 0,852		1,250 [0,120; 13,002] 0,852	-1,442 [-16,470; 13,585] 0,851
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	12 / 207 (5,8 %)	4 / 103 (3,9 %)	1,493 [0,494; 4,514] 0,478	0,955	1,523 [0,479; 4,845] 0,476	-1,914 [-6,938; 3,111] 0,455
	Nein	16 / 330 (4,8 %)	5 / 148 (3,4 %)	1,435 [0,536; 3,844] 0,472		1,457 [0,524; 4,055] 0,471	-1,470 [-5,267; 2,326] 0,448
Region	EU	6 / 119 (5,0 %)	1 / 51 (2,0 %)	2,571 [0,318; 20,820] 0,376	0,208	2,655 [0,311; 22,633] 0,372	-3,081 [-8,653; 2,491] 0,278
	USA	9 / 261 (3,4 %)	6 / 125 (4,8 %)	0,718 [0,261; 1,974] 0,521		0,708 [0,246; 2,036] 0,522	1,352 [-3,101; 5,804] 0,552
	ROW	13 / 157 (8,3 %)	2 / 75 (2,7 %)	3,105 [0,719; 13,411] 0,129		3,295 [0,724; 14,992] 0,123	-5,614 [-11,438; 0,210] 0,059
Rasse	Weiss	24 / 420 (5,7 %)	5 / 187 (2,7 %)	2,137 [0,828;	0,243	2,206 [0,828;	-3,040 [-6,314; 0,234]

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
				5,515] 0,116		5,874] 0,113	0,069
	Schwarz	3 / 100 (3,0 %)	3 / 57 (5,3 %)	0,570 [0,119; 2,731] 0,482		0,557 [0,109; 2,854] 0,482	2,263 [-4,592; 9,118] 0,518
	Andere	1 / 17 (5,9 %)	1 / 7 (14,3 %)	0,412 [0,030; 5,703] 0,508		0,375 [0,020; 6,997] 0,511	8,403 [-21,877; 38,684] 0,586
Begleit-medikation	Ja	18 / 407 (4,4 %)	9 / 202 (4,5 %)	0,993 [0,454; 2,170] 0,985	0,976	0,992 [0,438; 2,250] 0,985	0,033 [-3,523; 3,589] 0,986
	Nein	10 / 130 (7,7 %)	0 / 49 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

**Hyperkalzämie basierend auf bestimmten Laborkriterien zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen Studienbeginn und Studienende.

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar

vs. = versus

RR = relatives Risiko

OR = Odds Ratio

ARR = Absolute Risikoreduktion

SAF = Safety Set

KI = Konfidenzintervall

Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 788 Patienten.

Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-338: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit anhaltender Hyperkalzämie***> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	4 / 401 (1,0 %)	1 / 179 (0,6 %)	1,786 [0,201; 15,862] 0,603	0,973	1,793 [0,199; 16,160] 0,603	-0,439 [-1,907; 1,029] 0,558
	≥ 65 Jahre	0 / 136 (0,0 %)	1 / 72 (1,4 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	2 / 298 (0,7 %)	0 / 153 (0,0 %)	n.a.	0,973	n.a.	n.a.
	Weiblich	2 / 239 (0,8 %)	2 / 98 (2,0 %)	0,410 [0,059; 2,870] 0,369		0,405 [0,056; 2,917] 0,370	1,204 [-1,853; 4,261] 0,440
Dialysetyp	HD	3 / 498 (0,6 %)	2 / 235 (0,9 %)	0,708 [0,119; 4,208] 0,704	0,976	0,706 [0,117; 4,254] 0,704	0,249 [-1,114; 1,611] 0,721
	PD	1 / 39 (2,6 %)	0 / 16 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	2 / 207 (1,0 %)	0 / 103 (0,0 %)	n.a.	0,977	n.a.	n.a.
	Nein	2 / 330 (0,6 %)	2 / 148 (1,4 %)	0,448 [0,064; 3,153] 0,420		0,445 [0,062; 3,191] 0,421	0,745 [-1,307; 2,798] 0,477
Region	EU	0 / 119 (0,0 %)	1 / 51 (2,0 %)	n.a.	0,998	n.a.	n.a.
	USA	2 / 261 (0,8 %)	1 / 125 (0,8 %)	0,958 [0,088; 10,464] 0,972		0,958 [0,086; 10,661] 0,972	0,034 [-1,860; 1,927] 0,972
	ROW	2 / 157 (1,3 %)	0 / 75 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	3 / 420 (0,7 %)	2 / 187 (1,1 %)	0,668 [0,113; 3,964] 0,657	1,000	0,665 [0,110; 4,016] 0,657	0,355 [-1,333; 2,044] 0,680
	Schwarz	0 / 100 (0,0 %)	0 / 57 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	1 / 17 (5,9 %)	0 / 7 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	2 / 69 (2,9 %)	0 / 27 (0,0 %)	n.a.	0,977	n.a.	n.a.
	Nicht-Hispanisch o. Latino	2 / 468 (0,4 %)	2 / 224 (0,9 %)	0,479 [0,068; 3,376] 0,460		0,476 [0,067; 3,404] 0,460	0,466 [-0,906; 1,837] 0,506
Begleit-medikation	Ja	2 / 290 (0,7 %)	2 / 140 (1,4 %)	0,483 [0,069; 3,392] 0,464	0,977	0,479 [0,067; 3,437] 0,464	0,739 [-1,460; 2,937] 0,510
	Nein	2 / 247 (0,8 %)	0 / 111 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

******* Anhaltende Hypo-/Hyperphosphatämie; Hyperkalzämie: wenn zwei aufeinanderfolgende Proben die Kriterien erfüllten und mindestens 6 Tage zwischen den beiden Proben lagen.

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar

vs. = versus

RR = relatives Risiko

OR = Odds Ratio

ARR = Absolute Risikoreduktion

SAF = Safety Set

KI = Konfidenzintervall

Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 788 Patienten.

Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-339: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit anhaltender Hyperkalzämie***> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	4 / 401 (1,0 %)	1 / 179 (0,6 %)	1,786 [0,201; 15,862] 0,603	0,973	1,793 [0,199; 16,160] 0,603	-0,439 [-1,907; 1,029] 0,558
	≥ 65 Jahre	0 / 136 (0,0 %)	1 / 72 (1,4 %)	0,000 1,000		0,000 1,000	n.a.
Geschlecht	Männlich	2 / 298 (0,7 %)	0 / 153 (0,0 %)	n.a.	0,973	n.a.	n.a.
	Weiblich	2 / 239 (0,8 %)	2 / 98 (2,0 %)	0,410 [0,059; 2,870] 0,369		0,405 [0,056; 2,917] 0,370	1,204 [-1,853; 4,261] 0,440
Dialysetyp	HD	3 / 498 (0,6 %)	2 / 235 (0,9 %)	0,708 [0,119; 4,208] 0,704	0,976	0,706 [0,117; 4,254] 0,704	0,249 [-1,114; 1,611] 0,721
	PD	1 / 39 (2,6 %)	0 / 16 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	2 / 207 (1,0 %)	0 / 103 (0,0 %)	n.a.	0,977	n.a.	n.a.
	Nein	2 / 330 (0,6 %)	2 / 148 (1,4 %)	0,448 [0,064; 3,153] 0,420		0,445 [0,062; 3,191] 0,421	0,745 [-1,307; 2,798] 0,477
Region	EU	0 / 119 (0,0 %)	1 / 51 (2,0 %)	n.a.	0,998	n.a.	n.a.
	USA	2 / 261 (0,8 %)	1 / 125 (0,8 %)	0,958 [0,088; 10,464] 0,972		0,958 [0,086; 10,661] 0,972	0,034 [-1,860; 1,927] 0,972
	ROW	2 / 157 (1,3 %)	0 / 75 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	3 / 420 (0.7%	2 / 187 (1,1%	0,668 [0,113; 3,964] 0,657	1,000	0,665 [0,110; 4,016] 0,657	0,355 [-1,333; 2,044] 0,680
	Schwarz	0 / 10 (0,0 %)	0 / 57 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	1 / 17 (5,9 %)	0 / 7 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Begleit-medikation	Ja	2 / 407 (0,5 %)	2 / 202 (1,0 %)	0,496 [0,070; 3,498] 0,482	0,975	0,494 [0,069; 3,531] 0,482	0,499 [-1,033; 2,031] 0,523
	Nein	2 / 130 (1,5 %)	0 / 49 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

******* Anhaltende Hypo-/Hyperphosphatämie; Hyperkalzämie: wenn zwei aufeinanderfolgende Proben die Kriterien erfüllten und mindestens 6 Tage zwischen den beiden Proben lagen.

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar

vs. = versus

RR = relatives Risiko

OR = Odds Ratio

ARR = Absolute Risikoreduktion

SAF = Safety Set

KI = Konfidenzintervall

Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 788 Patienten.

Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

4.3.1.3.4.2.5 <Endpunkt Patienten mit hyperkalzämischer Krise> – RCT

Tabelle 4-340: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit hyperkalzämischer Krise> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. SevelamerHCL			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Alters-gruppe	< 65 Jahre	0 / 24 (0,0 %)	0 / 10 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	≥ 65 Jahre	0 / 15 (0,0 %)	0 / 6 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	0 / 23 (0,0 %)	0 / 8 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Weiblich	0 / 16 (0,0 %)	0 / 8 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Region	EU	0 / 34 (0,0 %)	0 / 13 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	USA	0 / 5 (0,0 %)	0 / 3 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	0 / 37 (0,0 %)	0 / 15 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Schwarz	0 / 1 (0,0 %)	0 / 0 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 1 (0,0 %)	0 / 1 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	0 / 20 (0,0 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Nein	0 / 19 (0,0 %)	0 / 7 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. SevelamerHCL			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
FAS = Full Analysis Set KI = Konfidenzintervall Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das FAS mit N = 55 Patienten. Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-341: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit hyperkalzämischer Krise> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. SevelamerHCL			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Alters-gruppe	< 65 Jahre	0 / 26 (0,0 %)	0 / 12 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	≥ 65 Jahre	0 / 15 (0,0 %)	0 / 6 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	0 / 25 (0,0 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Weiblich	0 / 16 (0,0 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Region	EU	0 / 35 (0,0 %)	0 / 14 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	USA	0 / 6 (0,0 %)	0 / 4 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	0 / 39 (0,0 %)	0 / 17 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Schwarz	0 / 1 (0,0 %)	0 / 0 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 1 (0,0 %)	0 / 1 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	0 / 22 (0,0 %)	0 / 10 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Nein	0 / 19 (0,0 %)	0 / 8 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. SevelamerHCL			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
KI = Konfidenzintervall Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 59 Patienten. Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-342:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit hyperkalzämischer Krise> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Alters-gruppe	< 65 Jahre	0 / 394 (0,0 %)	0 / 178 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	≥ 65 Jahre	0 / 132 (0,0 %)	0 / 72 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	0 / 289 (0,0 %)	0 / 153 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Weiblich	0 / 237 (0,0 %)	0 / 97 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Dialysetyp	HD	0 / 488 (0,0 %)	0 / 235 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	PD	0 / 38 (0,0 %)	0 / 15 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	0 / 202 (0,0 %)	0 / 103 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Nein	0 / 324 (0,0 %)	0 / 147 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Region	EU	0 / 116 (0,0 %)	0 / 50 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	US	0 / 254 (0,0 %)	0 / 125 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	ROW	0 / 156 (0,0 %)	0 / 75 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	0 / 411 (0,0 %)	0 / 186 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Schwarz	0 / 98 (0,0 %)	0 / 57 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 17 (0,0 %)	0 / 7 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	0 / 68 (0,0 %)	0 / 27 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Non-Hispanisch	0 / 458 (0,0 %)	0 / 223 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
	o. Latino						
Begleit-medikation	Ja	0 / 282 (0,0 %)	0 / 139 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Nein	0 / 244 (0,0 %)	0 / 111 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
FAS = Full Analysis Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das FAS mit N = 776 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-343:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit hyperkalzämischer Krise> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Alters-gruppe	< 65 Jahre	0 / 401 (0,0 %)	0 / 179 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	≥ 65 Jahre	0 / 136 (0,0 %)	0 / 72 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	0 / 298 (0,0 %)	0 / 153 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Weiblich	0 / 239 (0,0 %)	0 / 98 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Dialysetyp	HD	0 / 498 (0,0 %)	0 / 235 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	PD	0 / 39 (0,0 %)	0 / 16 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	0 / 207 (0,0 %)	0 / 103 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Nein	0 / 330 (0,0 %)	0 / 148 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Region	EU	0 / 119 (0,0 %)	0 / 51 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	US	0 / 261 (0,0 %)	0 / 125 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	ROW	0 / 157 (0,0 %)	0 / 75 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	0 / 420 (0,0 %)	0 / 187 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Schwarz	0 / 100 (0,0 %)	0 / 57 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 17 (0,0 %)	0 / 7 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	0 / 69 (0,0 %)	0 / 27 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Non-Hispanisch	0 / 468 (0,0 %)	0 / 224 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
	o. Latino						
Begleit-medikation	Ja	0 / 290 (0,0 %)	0 / 140 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Nein	0 / 247 (0,0 %)	0 / 111 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N =776 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-344:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit hyperkalzämischer Krise> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Alters-gruppe	< 65 Jahre	1 / 394 (0,3 %)	0 / 178 (0,0 %)	n.a.	0,9813	n.a.	n.a.
	≥ 65 Jahre	0 / 132 (0,0 %)	0 / 72 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	0 / 289 (0,0 %)	0 / 153 (0,0 %)	n.a.	0,9773	n.a.	n.a.
	Weiblich	1 / 237 (0,4 %)	0 / 97 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Dialysetyp	HD	1 / 488 (0,2 %)	0 / 235 (0,0 %)	n.a.	0,9858	n.a.	n.a.
	PD	0 / 38 (0,0 %)	0 / 15 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	0 / 202 (0,0 %)	0 / 103 (0,0 %)	n.a.	0,9786	n.a.	n.a.
	Nein	1 / 324 (0,3 %)	0 / 147 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Region	EU	0 / 116 (0,0 %)	0 / 50 (0,0 %)	n.a.	0,9996	n.a.	n.a.
	US	1 / 254 (0,4 %)	0 / 125 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	ROW	0 / 156 (0,0 %)	0 / 75 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	0 / 411 (0,0 %)	0 / 186 (0,0 %)	n.a.	0,9986	n.a.	n.a.
	Schwarz	1 / 98 (1,0 %)	0 / 57 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 17 (0,0 %)	0 / 7 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	1 / 399 (0,3 %)	0 / 201 (0,0 %)	n.a.	0,9831	n.a.	n.a.
	Nein	0 / 127 (0,0 %)	0 / 49 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 776 Patienten. vs. = versus RR = relatives Risiko OR = Odds Ratio ARR = Absolute Risikoreduktion FAS = Full Analysis Set KI = Konfidenzintervall Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-345:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit hyperkalzämischer Krise> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Alters-gruppe	< 65 Jahre	1 / 407 (0,2 %)	0 / 179 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	≥ 65 Jahre	0 / 136 (0,0 %)	0 / 72 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	0 / 298 (0,0 %)	0 / 153 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Weiblich	1 / 239 (0,4 %)	0 / 98 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Dialysetyp	HD	1 / 498 (0,2 %)	0 / 235 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	PD	0 / 39 (0,0 %)	0 / 16 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	0 / 207 (0,0 %)	0 / 103 (0,0 %)	n.a.	0,979	n.a.	n.a.
	Nein	1 / 330 (0,4 %)	0 / 148 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Region	EU	0 / 119 (0,0 %)	0 / 51 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	US	1 / 261 (0,4 %)	0 / 125 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	ROW	0 / 157 (0,0 %)	0 / 75 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	0 / 420 (0,0 %)	0 / 187 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Schwarz	1 / 100 (0,4 %)	0 / 57 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 17 (0,0 %)	0 / 7 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	1 / 407 (0,2 %)	0 / 202 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Nein	0 / 130 (0,0 %)	0 / 49 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 788 Patienten. vs. = versus RR = relatives Risiko OR = Odds Ratio ARR = Absolute Risikoreduktion SAF = Safety Set KI = Konfidenzintervall Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. [Vifor Pharma 2014]							

4.3.1.3.4.2.6 <Endpunkt Compliance> – RCT

Tabelle 4-346:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Compliance (70-120 %)> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Alters-gruppe	< 65 Jahre	330 / 394 (83,8 %)	139 / 178 (78,1 %)	1,073 [0,981; 1,173] 0,124	0,5527	1,447 [0,927; 2,257] 0,104	-5,666 [-21,484; 10,151] 0,483
	≥ 65 Jahre	102 / 132 (77,3 %)	54 / 72 (75,0 %)	1,030 [0,876; 1,212] 0,718		1,133 [0,579; 2,217] 0,715	-2,273 [-27,273; 22,728] 0,859
Geschlecht	Männlich	239 / 289 (82,7 %)	117 / 153 (76,5 %)	1,081 [0,976; 1,198] 0,134	0,6163	1,471 [0,908; 2,382] 0,117	-6,228 [-23,604; 11,148] 0,482
	Weiblich	193 / 237 (81,4 %)	76 / 97 (78,4 %)	1,039 [0,921; 1,173] 0,532		1,212 [0,676; 2,173] 0,518	-3,084 [-24,115; 17,946] 0,774
Dialysetyp	HD	397 / 488 (81,4 %)	182 / 235 (77,4 %)	1,050 [0,969; 1,139] 0,234	0,1613	1,270 [0,868; 1,860] 0,219	-3,906 [-17,713; 9,902] 0,579
	PD	35 / 38 (92,1 %)	11 / 15 (73,3 %)	1,256 [0,913; 1,728] 0,161		4,242 [0,820; 21,939] 0,085	-18,772 [-71,773; 34,229] 0,488
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	153 / 202 (75,7 %)	70 / 103 (68,0 %)	1,114 [0,956; 1,300] 0,167	0,6090	1,472 [0,871; 2,486] 0,148	-7,781 [-27,719; 12,156] 0,444
	Nein	279 / 324 (86,1 %)	123 / 147 (83,7 %)	1,029 [0,946; 1,119] 0,501		1,210 [0,706; 2,074] 0,489	-2,438 [-20,347; 15,472] 0,790
Region	EU	105 / 116 (90,5 %)	44 / 50 (88,0 %)	1,029 [0,914; 1,158] 0,640	0,9830	1,302 [0,453; 3,739] 0,624	-2,517 [-33,756; 28,721] 0,875
	US	176 / 254 (69,3 %)	77 / 125 (61,6 %)	1,125 [0,958; 1,321] 0,152		1,407 [0,898; 2,202] 0,136	-7,691 [-24,841; 9,458] 0,379
	ROW	151 / 156 (96,8 %)	72 / 75 (96,0 %)	1,008 [0,955; 1,065] 0,766		1,258 [0,293; 5,411] 0,757	-0,795 [-27,815; 26,225] 0,954

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Rasse	Weiss	354 / 411 (86,1 %)	162 / 186 (87,1 %)	0,989 [0,924; 1,058] 0,746	0,0180	0,920 [0,551; 1,535] 0,750	0,965 [-15,171; 17,102] 0,907
	Schwarz	67 / 98 (68,4 %)	25 / 57 (43,9 %)	1,559 [1,128; 2,153] 0,007		2,766 [1,409; 5,431] 0,003	-24,508 [-48,247; -0,768] 0,043
	Andere	11 / 17 (64,7 %)	6 / 7 (85,7 %)	0,755 [0,475; 1,200] 0,234		0,306 [0,029; 3,169] 0,320	21,008 [-57,515; 99,532] 0,600
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	42 / 68 (61,8 %)	18 / 27 (66,7 %)	0,926 [0,669; 1,283] 0,646	0,2018	0,808 [0,316; 2,063] 0,655	4,902 [-31,118; 40,922] 0,790
	Nicht-Hispanisch o. Latino	390 / 458 (85,2 %)	175 / 223 (78,5 %)	1,085 [1,003; 1,174] 0,042		1,573 [1,044; 2,371] 0,030	-6,678 [-21,051; 7,696] 0,363
Begleit-medikation	Ja	210 / 282 (74,5 %)	94 / 139 (67,6 %)	1,101 [0,963; 1,259] 0,158	0,7641	1,396 [0,895; 2,179] 0,141	-6,842 [-23,823; 10,138] 0,430
	Nein	222 / 244 (91,0 %)	99 / 111 (89,2 %)	1,020 [0,946; 1,101] 0,607		1,223 [0,582; 2,569] 0,595	-1,794 [-23,052; 19,464] 0,869

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das FAS mit N = 776 Patienten.
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
FAS = Full Analysis Set
KI = Konfidenzintervall

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-347:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Compliance (70-120 %)> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Alters-gruppe	< 65 Jahre	330 / 394 (83,8 %)	142 / 178 (79,8 %)	1,050 [0,964; 1,144] 0,266	0,6764	1,307 [0,831; 2,057] 0,247	-3,981 [-19,913; 11,951] 0,624
	≥ 65 Jahre	103 / 132 (78,0 %)	55 / 72 (76,4 %)	1,021 [0,873; 1,195] 0,791		1,098 [0,555; 2,172] 0,789	-1,641 [-26,834; 23,551] 0,898
Geschlecht	Männlich	244 / 289 (84,4 %)	122 / 153 (79,7 %)	1,059 [0,964; 1,163] 0,233	0,6510	1,378 [0,830; 2,286] 0,215	-4,691 [-22,366; 12,985] 0,603
	Weiblich	189 / 237 (79,7 %)	75 / 97 (77,3 %)	1,031 [0,910; 1,169] 0,629		1,155 [0,652; 2,045] 0,621	-2,427 [-23,295; 18,441] 0,820
Dialysetyp	HD	398 / 488 (81,6 %)	185 / 235 (78,7 %)	1,036 [0,958; 1,121] 0,379	0,3240	1,195 [0,811; 1,760] 0,367	-2,834 [-16,722; 11,054] 0,689
	PD	35 / 38 (92,1 %)	12 / 15 (80,0 %)	1,151 [0,879; 1,508] 0,306		2,917 [0,517; 16,442] 0,225	-12,105 [-66,694; 42,483] 0,664
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	152 / 202 (75,2 %)	72 / 103 (69,9 %)	1,076 [0,927; 1,250] 0,334	0,7410	1,309 [0,772; 2,221] 0,318	-5,345 [-25,440; 14,750] 0,602
	Nein	281 / 324 (86,7 %)	125 / 147 (85,0 %)	1,020 [0,941; 1,105] 0,629		1,150 [0,660; 2,004] 0,621	-1,694 [-19,723; 16,335] 0,854
Region	EU	104 / 116 (89,7 %)	44 / 50 (88,0 %)	1,019 [0,904; 1,148] 0,760	0,8619	1,182 [0,417; 3,348] 0,753	-1,655 [-32,848; 29,538] 0,917
	US	178 / 254 (70,1 %)	80 / 125 (64,0 %)	1,095 [0,939; 1,277] 0,248		1,317 [0,837; 2,073] 0,233	-6,079 [-23,476; 11,319] 0,493
	ROW	151 / 156 (96,8 %)	73 / 75 (97,3 %)	0,994 [0,949; 1,042] 0,817		0,827 [0,157; 4,367] 0,823	0,538 [-26,607; 27,684] 0,969
Rasse	Weiss	353 / 411 (85,9 %)	161 / 186 (86,6 %)	0,992 [0,926;	0,0288	0,945 [0,571; 1,565]	0,671 [-15,424; 16,766]

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
				1,063] 0,825		0,826	0,935
	Schwarz	71 / 98 (72,4 %)	30 / 57 (52,6 %)	1,377 [1,046; 1,812] 0,023		2,367 [1,195; 4,686] 0,013	-19,817 [-45,090; 5,455] 0,124
	Andere	9 / 17 (52,9 %)	6 / 7 (85,7 %)	0,618 [0,360; 1,061] 0,081		0,188 [0,018; 1,911] 0,158	32,773 [-44,039; 109,585] 0,403
Begleit-medikation	Ja	319 / 399 (79,9 %)	150 / 201 (74,6 %)	1,071 [0,975; 1,177] 0,153	0,1093	1,356 [0,908; 2,025] 0,137	-5,323 [-20,142; 9,496] 0,481
	Nein	114 / 127 (89,8 %)	47 / 49 (95,9 %)	0,936 [0,862; 1,016] 0,115		0,373 [0,081; 1,718] 0,206	6,155 [-25,837; 38,147] 0,706

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das FAS mit N = 776 Patienten.
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
FAS = Full Analysis Set
KI = Konfidenzintervall
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

In der Studie PA-CL-03A wurde der Endpunkt Compliance 70-120 % nicht erhoben. Daher wird für diese Studie nur der Endpunkt Compliance 80-120 % dargestellt.

Tabelle 4-348: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Compliance (80-120 %)> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Alters-gruppe	< 65 Jahre	21 / 24 (87,5 %)	10 / 10 (100,0 %)	n.a.	0,9989	n.a.	12.500 [-59,902; 84,902] 0,735
	≥ 65 Jahre	12 / 15 (80,0 %)	6 / 6 (100,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	20 / 23 (87,0 %)	8 / 8 (100,0 %)	n.a.	0,9991	n.a.	13,043 [-66,040; 92,127] 0,746
	Weiblich	13 / 16 (81,3 %)	8 / 8 (100,0 %)	n.a.		n.a.	18,750 [-63,424; 100,924] 0,655
Region	EU	30 / 34 (88,2 %)	13 / 13 (100 %)	n.a.	0,9974	n.a.	11,765 [-51,099; 74,629] 0,714
	USA	3 / 5 (60,0 %)	3 / 3 (100 %)	n.a.		n.a.	40,000 [-91,964; 171,964] 0,552
Rasse	Weiss	33 / 37 (89,2 %)	15 / 15 (100 %)	n.a.	0,9888	n.a.	10,811 [-48,240; 69,861] 0,720
	Schwarz	0 / 1 (0,0 %)	0 / 0 (100,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 1 (0,0 %)	1 / 1 (100,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	16 / 20 (80,0 %)	9 / 9 (100,0 %)	n.a.	0,9984	n.a.	20,000 [-56,190; 96,190] 0,607
	Nein	17 / 19 (89,5 %)	7 / 7 (100,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt. n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das FAS mit N = 55 Patienten. vs. = versus RR = relatives Risiko OR = Odds Ratio ARR = Absolute Risikoreduktion FAS = Full Analysis Set KI = Konfidenzintervall Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-349: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Compliance (80-120 %)> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Alters-gruppe	< 65 Jahre	298 / 394 (75,6 %)	123 / 178 (69,1 %)	1,095 [0,978; 1,226] 0,117	0,3490	1,388 [0,938; 2,055] 0,101	-6,533 [-21,462; 8,395] 0,391
	≥ 65 Jahre	91 / 132 (68,9 %)	50 / 72 (69,4 %)	0,993 [0,820; 1,202] 0,940		0,977 [0,524; 1,820] 0,941	0,505 [-23,393; 24,404] 0,967
Geschlecht	Männlich	211 / 289 (73,0 %)	105 / 153 (68,6 %)	1,064 [0,936; 1,209] 0,343	0,9088	1,237 [0,805; 1,899] 0,332	-4,383 [-20,795; 12,029] 0,601
	Weiblich	178 / 237 (75,1 %)	68 / 97 (70,1 %)	1,071 [0,923; 1,244] 0,365		1,287 [0,761; 2,175] 0,347	-5,002 [-24,986; 14,982] 0,624
Dialysetyp	HD	358 / 488 (73,4 %)	164 / 235 (69,8 %)	1,051 [0,951; 1,161] 0,326	0,1922	1,192 [0,846; 1,680] 0,315	-3,573 [-16,682; 9,535] 0,593
	PD	31 / 38 (81,6 %)	9 / 15 (60,0 %)	1,360 [0,876; 2,111] 0,171		2,952 [0,789; 11,041] 0,108	-21,579 [-70,172; 27,014] 0,384
Vorherige Behand-lung mit Sevelamer	Ja	127 / 202 (62,9 %)	61 / 103 (59,2 %)	1,062 [0,876; 1,286] 0,542	0,7179	1,166 [0,717; 1,895] 0,536	-3,648 [-22,099; 14,803] 0,698
	Nein	262 / 324 (80,9 %)	112 / 147 (76,2 %)	1,061 [0,956; 1,179] 0,265		1,321 [0,826; 2,112] 0,246	-4,674 [-21,849; 12,501] 0,594
Region	EU	100 / 116 (86,2 %)	41 / 50 (82,0 %)	1,051 [0,906; 1,220] 0,510	0,9796	1,372 [0,561; 3,354] 0,488	-4,207 [-34,464; 26,050] 0,785
	US	139 / 254 (54,7 %)	61 / 125 (48,8 %)	1,121 [0,908; 1,386] 0,288		1,268 [0,826; 1,948] 0,278	-5,924 [-21,180; 9,331] 0,447
	ROW	150 / 156 (96,2 %)	71 / 75 (94,7 %)	1,016 [0,954; 1,081] 0,623		1,408 [0,385; 5,149] 0,605	-1,487 [-28,351; 25,376] 0,914

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Rasse	Weiss	328 / 411 (79,8 %)	149 / 186 (80,1 %)	0,996 [0,914; 1,086] 0,932	0,0742	0,981 [0,636; 1,513] 0,932	0,302 [-15,191; 15,795] 0,970
	Schwarz	52 / 98 (53,1 %)	19 / 57 (33,3 %)	1,592 [1,055; 2,403] 0,027		2,261 [1,147; 4,457] 0,018	-19,728 [-40,528; 1,072] 0,063
	Andere	9 / 17 (52,9 %)	5 / 7 (71,4 %)	0,741 [0,388; 1,417] 0,365		0,450 [0,068; 2,998] 0,409	18,487 [-53,040; 90,015] 0,612
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	36 / 68 (52,9 %)	16 / 27 (59,3 %)	0,893 [0,608; 1,313] 0,566	0,2247	0,773 [0,313; 1,909] 0,577	6,318 [-27,478; 40,114] 0,714
	Nicht-Hispanisch o. Latino	353 / 458 (77,1 %)	157 / 223 (70,4 %)	1,095 [0,992; 1,208] 0,072		1,413 [0,985; 2,027] 0,060	-6,671 [-20,306; 6,965] 0,338
Begleit-medikation	Ja	180 / 282 (63,8 %)	80 / 139 (57,6 %)	1,109 [0,938; 1,311] 0,226	0,7547	1,301 [0,860; 1,971] 0,213	-6,276 [-21,960; 9,409] 0,433
	Nein	209 / 244 (85,7 %)	93 / 111 (83,8 %)	1,022 [0,928; 1,126] 0,654		1,156 [0,623; 2,146] 0,647	-1,872 [-22,483; 18,739] 0,859

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar

Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das FAS mit N = 776 Patienten.

vs. = versus

RR = relatives Risiko

OR = Odds Ratio

ARR = Absolute Risikoreduktion

FAS = Full Analysis Set

KI = Konfidenzintervall

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-350: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Compliance (80-120 %)> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Alters-gruppe	< 65 Jahre	301 / 394 (76,4 %)	122 / 178 (68,5 %)	1,115 [0,995; 1,249] 0,061	0,0849	1,486 [1,003; 2,200] 0,048	-7,857 [-22,770; 7,057] 0,302
	≥ 65 Jahre	90 / 132 (68,2 %)	53 / 72 (73,6 %)	0,926 [0,773; 1,110] 0,406		0,768 [0,405; 1,456] 0,419	5,429 [-18,885; 29,743] 0,662
Geschlecht	Männlich	215 / 289 (74,4 %)	109 / 153 (71,2 %)	1,044 [0,925; 1,179] 0,484	0,6759	1,173 [0,756; 1,818] 0,476	-3,153 [-19,819; 13,513] 0,711
	Weiblich	176 / 237 (74,3 %)	66 / 97 (68,0 %)	1,091 [0,934; 1,275] 0,271		1,355 [0,808; 2,272] 0,249	-6,220 [-25,964; 13,524] 0,537
Dialysetyp	HD	359 / 488 (73,6 %)	165 / 235 (70,2 %)	1,048 [0,949; 1,157] 0,355	0,2625	1,181 [0,837; 1,666] 0,345	-3,353 [-16,494; 9,788] 0,617
	PD	32 / 38 (84,2 %)	10 / 15 (66,7 %)	1,263 [0,861; 1,853] 0,232		2,667 [0,669; 10,632] 0,165	-17,544 [-68,127; 33,039] 0,497
Vorherige Behand-lung mit Sevelamer	Ja	127 / 202 (62,9 %)	62 / 103 (60,2 %)	1,044 [0,864; 1,262] 0,653	0,6295	1,120 [0,688; 1,822] 0,649	-2,677 [-21,226; 15,872] 0,777
	Nein	264 / 324 (81,5 %)	113 / 147 (76,9 %)	1,060 [0,956; 1,175] 0,267		1,324 [0,823; 2,129] 0,247	-4,611 [-21,859; 12,637] 0,600
Region	EU	101 / 116 (87,1 %)	41 / 50 (82,0 %)	1,062 [0,916; 1,231] 0,426	0,8319	1,478 [0,599; 3,645] 0,396	-5,069 [-35,373; 25,235] 0,743
	US	141 / 254 (55,5 %)	62 / 125 (49,6 %)	1,119 [0,909; 1,378] 0,289		1,268 [0,825; 1,947] 0,278	-5,912 [-21,287; 9,463] 0,451
	ROW	149 / 156 (95,5 %)	72 / 75 (96,0 %)	0,995 [0,939; 1,054] 0,862		0,887 [0,223; 3,530] 0,865	0,487 [-26,474; 27,448] 0,972
Rasse	Weiss	329 / 411 (80,0 %)	150 / 186 (80,6 %)	0,993 [0,911;	0,0501	0,963 [0,622; 1,490]	0,596 [-14,940; 16,133]

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
				1,081] 0,865		0,865	0,940
	Schwarz	54 / 98 (55,1 %)	20 / 57 (35,1 %)	1,570 [1,057; 2,333] 0,025		2,270 [1,157; 4,455] 0,017	-20,014 [-41,285; 1,257] 0,065
	Andere	8 / 17 (47,1 %)	5 / 7 (71,4 %)	0,659 [0,331; 1,311] 0,235		0,356 [0,053; 2,368] 0,285	24,370 [-46,222; 94,962] 0,499
Begleit-medikation	Ja	281 / 399 (70,4 %)	130 / 201 (64,7 %)	1,089 [0,965; 1,228] 0,165	0,1821	1,301 [0,907; 1,865] 0,153	-5,749 [-19,585; 8,086] 0,415
	Nein	110 / 127 (86,6 %)	45 / 49 (91,8 %)	0,943 [0,847; 1,051] 0,288		0,575 [0,183; 1,804] 0,343	5,223 [-26,114; 36,559] 0,744

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar

Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das FAS mit N = 776 Patienten.

vs. = versus

RR = relatives Risiko

OR = Odds Ratio

ARR = Absolute Risikoreduktion

FAS = Full Analysis Set

KI = Konfidenzintervall

Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

4.3.1.3.4.2.7 <Endpunkt Veränderungen im Serumphosphatspiegel> – RCT

Tabelle 4-351: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Veränderungen im Serumphosphatspiegel> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS**

Parameter	Subgruppenmerkmal	PA21				Vergleichstherapie				PA21 vs. Vergleichstherapie			p-Wert der Interaktion
		n	Durchschnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durchschnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)	n	Durchschnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durchschnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)	Durchschnitt[a]	Standardfehler[b]	p-Wert[c]	
Veränderung im Serumphosphatspiegel in mmol / L, durchschnittliche Veränderung gegenüber Baseline gemessen in Woche 7													
Altersgruppe	< 65 Jahre	24	2,49 (0,304)	1,83 (0,652)	-0,66 (0,529)	10	2,57 (0,521)	2,14 (0,578)	-0,43 (0,565)	-0,23	0,203	0,275	0,979
	≥ 65 Jahre	15	2,50 (0,303)	1,71 (0,437)	-0,78 (0,486)	6	2,36 (0,156)	1,85 (0,246)	-0,51 (0,237)	-0,28	0,210	0,205	
Geschlecht	Männlich	23	2,50 (0,286)	1,80 (0,641)	-0,70 (0,512)	8	2,30 (0,227)	2,05 (0,415)	-0,25 (0,460)	-0,45	0,205	0,036	0,236
	Weiblich	16	2,48 (0,327)	1,77 (0,485)	-0,71 (0,523)	8	2,68 (0,509)	2,01 (0,586)	-0,67 (0,375)	-0,04	0,208	0,847	
Region	EU	34	2,50 (0,301)	1,75 (0,586)	-0,75 (0,498)	13	2,51 (0,465)	1,97 (0,506)	-0,54 (0,409)	-0,21	0,155	0,175	0,887
	USA	5	2,40 (0,305)	2,01 (0,477)	-0,38 (0,529)	3	2,40 (0,238)	2,28 (0,392)	-0,12 (0,609)	-0,27	0,407	0,535	
Rasse	Weiss	37	2,49 (0,293)	1,77 (0,584)	-0,72 (0,514)	15	2,51 (0,431)	1,98 (0,472)	-0,53 (0,381)	-0,19	0,147	0,193	0,463
	Schwarz	1	2,91 ()	2,26 ()	-0,65 ()	0	0	0	0	0	0	0	
	Andere	1	2,10 ()	2,00 ()	-0,10 ()	1	2,13 ()	2,71 ()	0,58 ()	-0,68	n.a.	n.a.	
Begleitmedikatio	Ja	20	2,55 (0,287)	1,97 (0,543)	-0,58 (0,475)	9	2,58 (0,553)	2,14 (0,588)	-0,44 (0,583)	-0,14	0,204	0,485	0,535

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21				Vergleichstherapie				PA21 vs. Vergleichstherapie			p-Wert der Inter-aktion
		n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Base-line (SD)	Durch-schnittl. Verän-derung gegenüber Baseline (SD)	n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Base-line (SD)	Durch-schnittl. Verän-derung gegenüber Baseline (SD)	Durch-schnitt[a]	Standard-fehler[b]	p-Wert[c]	
n	Nein	19	2,43 (0,308)	1,59 (0,558)	-0,83 (0,525)	7	2,37 (0,143)	1,88 (0,314)	-0,49 (0,274)	-0,35	0,210	0,112	
Veränderung im Serumphosphatspiegel in mg / dL, durchschnittliche Veränderung gegenüber Baseline gemessen in Woche 7													
Alters-gruppe	< 65 Jahre	24	7,69 (0,942)	5,66 (2,017)	-2,03 (1,638)	10	7,95 (1,614)	6,61 (1,790)	-1,33 (1,750)	-0,70	0,629	0,275	0,979
	≥ 65 Jahre	15	7,73 (0,937)	5,31 (1,354)	-2,42 (1,504)	6	7,29 (0,482)	5,73 (0,762)	-1,56 (0,735)	-0,85	0,650	0,205	
Ge-schlecht	Männlich	23	7,73 (0,887)	5,56 (1,983)	-2,17 (1,586)	8	7,12 (0,704)	6,35 (1,283)	-0,77 (1,424)	-1,40	0,636	0,036	0,236
	Weiblich	16	7,67 (1,012)	5,47 (1,501)	-2,20 (1,620)	8	8,28 (1,575)	6,21 (1,815)	-2,07 (1,161)	-0,13	0,645	0,847	
Region	EU	34	7,75 (0,932)	5,42 (1,816)	-2,33 (1,541)	13	7,76 (1,439)	6,10 (1,566)	-1,66 (1,265)	-0,66	0,480	0,175	0,887
	USA	5	7,42 (0,945)	6,24 (1,477)	-1,19 (1,637)	3	7,43 (0,737)	7,07 (1,213)	-0,36 (1,886)	-0,83	1,259	0,535	
Rasse	Weiss	37	7,70 (0,906)	5,47 (1,808)	-2,24 (1,591)	15	7,78 (1,334)	6,14 (1,462)	-1,63 (1,178)	-0,60	0,455	0,193	0,463
	Schwarz	1	9,01 ()	7,00 ()	-2,01 ()	0	0	0	0	0	0	0	
	Andere	1	6,50 ()	6,19 ()	-0,31 ()	1	6,59 ()	8,39 ()	1,80 ()	-2,11	n.a.	n.a.	
Begleit-medikation	Ja	20	7,89 (0,889)	6,09 (1,682)	-1,80 (1,471)	9	7,98 (1,712)	6,63 (1,819)	-1,35 (1,805)	-0,45	0,633	0,485	0,535
	Nein	19	7,52 (0,954)	4,93 (1,727)	-2,58 (1,626)	7	7,34 (0,442)	5,83 (0,972)	-1,51 (0,847)	-1,07	0,650	0,112	

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21				Vergleichstherapie				PA21 vs. Vergleichstherapie			p-Wert der Inter-aktion
		n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Base-line (SD)	Durch-schnittl. Verän-derung gegenüber Baseline (SD)	n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Base-line (SD)	Durch-schnittl. Verän-derung gegenüber Baseline (SD)	Durch-schnitt[a]	Standard-fehler[b]	p-Wert[c]	
a: Unterschied (PA21 – Sevelamer) in der durchschnittlichen Veränderung bei Studienende im Vergleich zu Baseline b: Standardfehler des Unterschieds in der durchschnittlichen Veränderung bei Studienende im Vergleich zu Baseline c: P-Wert für den Unterschied in der durchschnittlichen Veränderung bei Studienende im Vergleich zu Baseline In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt. n = Anzahl der Patienten in der Auswertung n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar SD: Standardabweichung vs. = versus FAS = Full Analysis Set Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das FAS mit N = 55 Patienten. Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]													

Tabelle 4-352: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Veränderungen im Serumphosphatspiegel> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21				Vergleichstherapie				PA21 vs. Vergleichstherapie			p-Wert der Inter-aktion
		n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Base-line (SD)	Durch-schnittl. Verän-derung gegenüber Baseline (SD)	n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durch-schnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)	Durchschnitt[a]	Standardfehler[b]	p-Wert[c]	
Veränderung im Serumphosphatspiegel in mmol / L, durchschnittliche Veränderung gegenüber Baseline gemessen in Woche 24													
Alters-gruppe	< 65 Jahre	394	2,74 (0,492)	1,89 (0,556)	-0,85 (0,646)	178	2,70 (0,520)	1,79 (0,478)	-0,91 (0,613)	0,06	0,057	0,314	0,684
	≥ 65 Jahre	132	2,58 (0,502)	1,77 (0,475)	-0,80 (0,604)	72	2,46 (0,327)	1,69 (0,419)	-0,77 (0,513)	-0,03	0,084	0,716	
Ge-schlecht	Männlich	289	2,71 (0,532)	1,89 (0,523)	-0,82 (0,641)	153	2,62 (0,465)	1,80 (0,486)	-0,82 (0,592)	0,00	0,062	0,982	0,577
	Weiblich	237	2,69 (0,457)	1,83 (0,555)	-0,87 (0,629)	97	2,65 (0,514)	1,70 (0,420)	-0,95 (0,577)	0,08	0,074	0,256	
Dialysetyp	HD	488	2,70 (0,499)	1,87 (0,543)	-0,83 (0,646)	235	2,64 (0,489)	1,76 (0,463)	-0,88 (0,587)	0,05	0,050	0,330	0,376
	PD	38	2,67 (0,507)	1,75 (0,473)	-0,91 (0,488)	15	2,42 (0,345)	1,74 (0,483)	-0,68 (0,593)	-0,23	0,158	0,144	
Vor-herige Behand-lung mit Seve-lamer	Ja	202	2,69 (0,494)	1,85 (0,530)	-0,83 (0,674)	103	2,61 (0,428)	1,76 (0,452)	-0,85 (0,540)	0,01	0,077	0,868	0,786
	Nein	324	2,71 (0,503)	1,87 (0,544)	-0,84 (0,611)	147	2,65 (0,520)	1,76 (0,472)	-0,89 (0,621)	0,04	0,061	0,478	
Region	EU	116	2,81 (0,521)	1,86 (0,554)	-0,94 (0,611)	50	2,67 (0,487)	1,81 (0,441)	-0,86 (0,634)	-0,08	0,105	0,458	0,700
	US	254	2,66 (0,467)	1,86 (0,522)	-0,79 (0,659)	125	2,57 (0,410)	1,75 (0,465)	-0,82 (0,528)	0,02	0,068	0,725	

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21				Vergleichstherapie				PA21 vs. Vergleichstherapie			p-Wert der Inter-aktion
		n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Base-line (SD)	Durch-schnittl. Verän-derung gegenüber Baseline (SD)	n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durch-schnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)	Durchschnitt[a]	Standardfehler[b]	p-Wert[c]	
	ROW	156	2,69 (0,524)	1,85 (0,557)	-0,84 (0,609)	75	2,71 (0,579)	1,75 (0,477)	-0,96 (0,647)	0,12	0,087	0,158	
Rasse	Weiss	411	2,72 (0,509)	1,87 (0,554)	-0,85 (0,630)	186	2,65 (0,512)	1,75 (0,455)	-0,90 (0,610)	0,06	0,055	0,303	0,456
	Schwarz	98	2,62 (0,477)	1,81 (0,472)	-0,81 (0,688)	57	2,56 (0,399)	1,80 (0,505)	-0,76 (0,531)	-0,05	0,106	0,624	
	Andere	17	2,74 (0,339)	1,92 (0,527)	-0,81 (0,465)	7	2,63 (0,284)	1,76 (0,327)	-0,87 (0,338)	0,05	0,195	0,782	
Ethnizität	His-panisch o. Latino	68	2,76 (0,454)	1,95 (0,654)	-0,81 (0,697)	27	2,53 (0,319)	1,69 (0,489)	-0,85 (0,482)	0,04	0,147	0,804	0,249
	Nicht-Hispanisch o. Latino	458	2,69 (0,505)	1,85 (0,519)	-0,84 (0,627)	223	2,64 (0,500)	1,77 (0,460)	-0,87 (0,601)	0,03	0,050	0,566	
Begleit-medikation	Ja	282	2,66 (0,448)	1,87 (0,530)	-0,79 (0,637)	139	2,55 (0,396)	1,79 (0,465)	-0,77 (0,538)	-0,02	0,063	0,708	0,396
	Nein	2,75 (0,549)	1,85 (0,549)	-0,90 (0,631)	111	2,73 (0,563)	1,73 (0,460)	-1,00 (0,624)	0,10	0,072	0,153	2,75 (0,549)	
Veränderung im Serumphosphatspiegel in mg / dL, durchschnittliche Veränderung gegenüber Baseline gemessen in Woche 24													
Alters-gruppe	< 65 Jahre	394	8,49 (1,523)	5,85 (1,721)	-2,64 (2,000)	178	8,36 (1,610)	5,54 (1,479)	-2,82 (1,898)	0,18	0,178	0,314	0,684
	≥ 65 Jahre	132	7,98 (1,553)	5,49 (1,471)	-2,48 (1,870)	72	7,62 (1,013)	5,24 (1,299)	-2,39 (1,589)	-0,09	0,260	0,716	

Parameter	Subgruppenmerkmal	PA21				Vergleichstherapie				PA21 vs. Vergleichstherapie			p-Wert der Interaktion
		n	Durchschnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durchschnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)	n	Durchschnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durchschnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)	Durchschnitt[a]	Standardfehler[b]	p-Wert[c]	
G-eschlecht	Männlich	289	8,38 (1,647)	5,85 (1,621)	-2,53 (1,985)	153	8,10 (1,441)	5,56 (1,504)	-2,54 (1,832)	0,00	0,193	0,982	0,577
	Weiblich	237	8,33 (1,413)	5,65 (1,720)	-2,68 (1,947)	97	8,22 (1,590)	5,27 (1,301)	-2,94 (1,785)	0,26	0,229	0,256	
Dialysetyp	HD	488	8,37 (1,544)	5,78 (1,681)	-2,58 (1,999)	235	8,19 (1,514)	5,46 (1,432)	-2,73 (1,818)	0,15	0,154	0,330	0,376
	PD	38	8,26 (1,570)	5,43 (1,465)	-2,83 (1,512)	15	7,48 (1,069)	5,38 (1,496)	-2,10 (1,837)	-0,73	0,490	0,144	
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	202	8,31 (1,530)	5,73 (1,641)	-2,58 (2,087)	103	8,08 (1,326)	5,45 (1,399)	-2,62 (1,671)	0,04	0,237	0,868	0,786
	Nein	324	8,39 (1,556)	5,78 (1,686)	-2,61 (1,893)	147	8,19 (1,611)	5,45 (1,461)	-2,74 (1,924)	0,13	0,189	0,478	
Region	EU	116	8,69 (1,613)	5,77 (1,714)	-2,92 (1,893)	50	8,28 (1,508)	5,60 (1,367)	-2,68 (1,962)	-0,24	0,324	0,458	0,700
	US	254	8,22 (1,445)	5,77 (1,615)	-2,45 (2,039)	125	7,94 (1,269)	5,42 (1,441)	-2,53 (1,633)	0,07	0,209	0,725	
	ROW	156	8,33 (1,623)	5,74 (1,726)	-2,60 (1,886)	75	8,39 (1,792)	5,41 (1,475)	-2,98 (2,004)	0,38	0,270	0,158	
Rasse	Weiss	411	8,41 (1,575)	5,79 (1,715)	-2,62 (1,949)	186	8,21 (1,587)	5,41 (1,409)	-2,80 (1,888)	0,18	0,171	0,303	0,456
	Schwarz	98	8,11 (1,475)	5,60 (1,460)	-2,51 (2,131)	57	7,93 (1,236)	5,58 (1,563)	-2,35 (1,645)	-0,16	0,328	0,624	
	Andere	17	8,47 (1,048)	5,96 (1,632)	-2,52 (1,439)	7	8,14 (0,879)	5,46 (1,011)	-2,69 (1,048)	0,17	0,603	0,782	

Parameter	Subgruppenmerkmal	PA21				Vergleichstherapie				PA21 vs. Vergleichstherapie			p-Wert der Interaktion
		n	Durchschnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durchschnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)	n	Durchschnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durchschnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)	Durchschnitt[a]	Standardfehler[b]	p-Wert[c]	
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	68	8,54 (1,404)	6,03 (2,025)	-2,51 (2,158)	27	7,84 (0,988)	5,22 (1,513)	-2,62 (1,493)	0,11	0,454	0,804	0,249
	Nicht-Hispanisch o. Latino	458	8,33 (1,565)	5,72 (1,606)	-2,61 (1,940)	223	8,18 (1,547)	5,48 (1,424)	-2,70 (1,860)	0,09	0,156	0,566	
Begleitmedikation	Ja	282	8,23 (1,388)	5,78 (1,642)	-2,44 (1,971)	139	7,91 (1,227)	5,54 (1,440)	-2,37 (1,664)	-0,07	0,194	0,708	0,396
	Nein	244	8,51 (1,699)	5,73 (1,699)	-2,78 (1,952)	111	8,44 (1,742)	5,35 (1,424)	-3,10 (1,933)	0,32	0,223	0,153	

a: Unterschied (PA21 – Sevelamer) in der durchschnittlichen Veränderung bei Studienende im Vergleich zu Baseline
b: Standardfehler des Unterschieds in der durchschnittlichen Veränderung bei Studienende im Vergleich zu Baseline
c: P-Wert für den Unterschied in der durchschnittlichen Veränderung bei Studienende im Vergleich zu Baseline
In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.
n = Anzahl der Patienten in der Auswertung
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
SD: Standardabweichung (standard deviation)
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das FAS mit N = 776 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-353: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Veränderungen im Serumphosphatspiegel> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21				Vergleichstherapie				PA21 vs. Vergleichstherapie			p-Wert der Inter-aktion
		n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Base-line (SD)	Durch-schnittl. Verän-derung gegen-über Baseline (SD)	n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Base-line (SD)	Durch-schnittl. Verän-derung gegen-über Baseline (SD)	Durch-schnitt[a]	Standard fehler[b]	p-Wert[c]	
Veränderung im Serumphosphatspiegel in mmol / L, durchschnittliche Veränderung gegenüber Baseline gemessen in Woche 52													
Alters-gruppe	< 65 Jahre	394	2,74 (0,492)	1,98 (0,587)	-0,76 (0,648)	178	2,70 (0,520)	1,84 (0,546)	-0,86 (0,643)	0,10	0,058	0,094	0,406
	≥ 65 Jahre	132	2,58 (0,502)	1,79 (0,496)	-0,79 (0,636)	72	2,46 (0,327)	1,70 (0,425)	-0,76 (0,509)	-0,03	0,087	0,747	
G-eschlecht	Männlich	289	2,71 (0,532)	1,96 (0,559)	-0,75 (0,651)	153	2,62 (0,465)	1,82 (0,538)	-0,80 (0,607)	0,05	0,064	0,455	0,918
	Weiblich	237	2,69 (0,457)	1,90 (0,586)	-0,79 (0,637)	97	2,65 (0,514)	1,77 (0,483)	-0,88 (0,610)	0,09	0,076	0,222	
Dialysetyp	HD	488	2,70 (0,499)	1,95 (0,578)	-0,75 (0,652)	235	2,64 (0,489)	1,80 (0,519)	-0,84 (0,603)	0,09	0,051	0,085	0,161
	PD	38	2,67 (0,507)	1,72 (0,431)	-0,95 (0,519)	15	2,42 (0,345)	1,75 (0,487)	-0,67 (0,692)	-0,28	0,174	0,113	
Vorherige Behand-lung mit Sevelamer	Ja	202	2,69 (0,494)	1,91 (0,552)	-0,78 (0,670)	103	2,61 (0,428)	1,69 (0,459)	-0,92 (0,559)	0,14	0,077	0,072	0,094
	Nein	324	2,71 (0,503)	1,95 (0,583)	-0,76 (0,629)	147	2,65 (0,520)	1,87 (0,543)	-0,77 (0,636)	0,01	0,063	0,892	
Region	EU	116	2,81 (0,521)	1,93 (0,549)	-0,88 (0,619)	50	2,67 (0,487)	1,87 (0,569)	-0,81 (0,627)	-0,07	0,105	0,527	0,248
	US	254	2,66 (0,467)	1,92 (0,566)	-0,74 (0,667)	125	2,57 (0,410)	1,71 (0,439)	-0,85 (0,539)	0,12	0,069	0,090	

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21				Vergleichstherapie				PA21 vs. Vergleichstherapie			p-Wert der Inter-aktion
		n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Base-line (SD)	Durch-schnittl. Verän-derung gegen-über Baseline (SD)	n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Base-line (SD)	Durch-schnittl. Verän-derung gegen-über Baseline (SD)	Durch-schnitt[a]	Standard fehler[b]	p-Wert[c]	
	ROW	156	2,69 (0,524)	1,95 (0,598)	-0,74 (0,621)	75	2,71 (0,579)	1,90 (0,580)	-0,81 (0,705)	0,07	0,091	0,456	
Rasse	Weiss	411	2,72 (0,509)	1,94 (0,577)	-0,78 (0,646)	186	2,65 (0,512)	1,80 (0,540)	-0,85 (0,651)	0,08	0,057	0,186	0,469
	Schwarz	98	2,62 (0,477)	1,88 (0,547)	-0,74 (0,680)	57	2,56 (0,399)	1,82 (0,448)	-0,74 (0,457)	0,00	0,101	0,976	
	Andere	17	2,74 (0,339)	1,94 (0,579)	-0,80 (0,349)	7	2,63 (0,284)	1,57 (0,376)	-1,06 (0,450)	0,26	0,170	0,142	
Begleit-medi-kation	Ja	399	2,67 (0,463)	1,88 (0,557)	-0,79 (0,625)	201	2,58 (0,446)	1,77 (0,502)	-0,81 (0,573)	0,03	0,053	0,599	0,518
	Nein	127	2,79 (0,593)	2,08 (0,593)	-0,71 (0,703)	49	2,83 (0,579)	1,93 (0,558)	-0,90 (0,740)	0,19	0,120	0,118	
Veränderung im Serumphosphatspiegel in mg / dL, durchschnittliche Veränderung gegenüber Baseline gemessen in Woche 52													
Alters-gruppe	< 65 Jahre	394	8,49 (1,523)	6,13 (1,818)	-2,36 (2,007)	178	8,36 (1,610)	5,69 (1,689)	-2,66 (1,992)	0,30	0,181	0,094	0,406
	≥ 65 Jahre	132	7,98 (1,553	5,54 (1,537)	-2,44 (1,970)	72	7,62 (1,013)	5,27 (1,316)	-2,35 (1,576)	-0,09	0,270	0,747	
G-eschlecht	Männlich	289	8,38 (1,647)	6,05 (1,731)	-2,32 (2,016)	153	8,10 (1,441)	5,63 (1,665)	-2,47 (1,880)	0,15	0,197	0,455	0,918
	Weiblich	237	8,33 (1,413)	5,88 (1,813)	-2,45 (1,973)	97	8,22 (1,590)	5,48 (1,495)	-2,74 (1,888)	0,29	0,235	0,222	
Dialysetyp	HD	488	8,37 (1,544)	6,03 (1,789)	-2,34 (2,018)	235	8,19 (1,514)	5,58 (1,608)	-2,61 (1,866)	0,27	0,156	0,085	0,161

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21				Vergleichstherapie				PA21 vs. Vergleichstherapie			p-Wert der Inter-aktion
		n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Base-line (SD)	Durch-schnittl. Verän-derung gegen-über Baseline (SD)	n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Base-line (SD)	Durch-schnittl. Verän-derung gegen-über Baseline (SD)	Durch-schnitt[a]	Standard fehler[b]	p-Wert[c]	
	PD	38	8,26 (1,570)	5,32 (1,333)	-2,94 (1,607)	15	7,48 (1,069)	5,41 (1,508)	-2,07 (2,143)	-0,87	0,540	0,113	
Vorherige Behand-lung mit Sevelamer	Ja	202	8,31 (1,530)	5,90 (1,710)	-2,41 (2,075)	103	8,08 (1,326)	5,24 (1,420)	-2,84 (1,730)	0,43	0,238	0,072	0,094
	Nein	324	8,39 (1,556)	6,02 (1,806)	-2,36 (1,948)	147	8,19 (1,611)	5,80 (1,680)	-2,39 (1,969)	0,03	0,194	0,892	
Region	EU	116	8,69 (1,613)	5,98 (1,700)	-2,71 (1,915)	50	8,28 (1,508)	5,77 (1,762)	-2,51 (1,941)	-0,21	0,325	0,527	0,248
	US	254	8,22 (1,445)	5,94 (1,754)	-2,28 (2,066)	125	7,94 (1,269)	5,31 (1,359)	-2,64 (1,669)	0,36	0,212	0,090	
	ROW	156	8,33 (1,623)	6,03 (1,851)	-2,30 (1,923)	75	8,39 (1,792)	5,87 (1,794)	-2,52 (2,182)	0,21	0,282	0,456	
Rasse	Weiss	411	8,41 (1,575)	6,01 (1,788)	-2,40 (2,001)	186	8,21 (1,587)	5,57 (1,672)	-2,63 (2,015)	0,23	0,177	0,186	0,469
	Schwarz	98	8,11 (1,475)	5,82 (1,692)	-2,28 (2,107)	57	7,93 (1,236)	5,64 (1,388)	-2,29 (1,415)	0,01	0,314	0,976	
	Andere	17	8,47 (1,048)	6,00 (1,792)	-2,47 (1,079)	7	8,14 (0,879)	4,87 (1,164)	-3,27 (1,392)	0,80	0,527	0,142	
Begleit-medi-kation	Ja	399	8,27 (1,432)	5,83 (1,724)	-2,44 (1,934)	201	7,99 (1,381)	5,47 (1,555)	-2,52 (1,773)	0,09	0,163	0,599	0,518
	Nein	127	8,63 (1,835)	6,43 (1,837)	-2,20 (2,177)	49	8,77 (1,792)	5,98 (1,726)	-2,79 (2,292)	0,58	0,372	0,118	

a: Unterschied (PA21 – Sevelamer) in der durchschnittlichen Veränderung bei Studienende im Vergleich zu Baseline

b: Standardfehler des Unterschieds in der durchschnittlichen Veränderung bei Studienende im Vergleich zu Baseline

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21				Vergleichstherapie				PA21 vs. Vergleichstherapie			p-Wert der Inter-aktion
		n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Base-line (SD)	Durch-schnittl. Verän-derung gegen-über Baseline (SD)	n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Base-line (SD)	Durch-schnittl. Verän-derung gegen-über Baseline (SD)	Durch-schnitt[a]	Standard fehler[b]	p-Wert[c]	
c: P-Wert für den Unterschied in der durchschnittlichen Veränderung bei Studienende im Vergleich zu Baseline In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt. n = Anzahl der Patienten in der Auswertung n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar SD: Standardabweichung vs. = versus FAS = Full Analysis Set Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das FAS mit N = 776 Patienten. Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]													

4.3.1.3.4.2.8 <Endpunkt Veränderungen im Serumkalziumspiegel> – RCT

Tabelle 4-354: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Veränderungen im Serumkalziumspiegel> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS**

Parameter	Subgruppenmerkmal	PA21				Vergleichstherapie				PA21 vs. Vergleichstherapie			p-Wert der Interaktion
		n	Durchschnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durchschnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)	n	Durchschnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durchschnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)	Durchschnitt[a]	Standardfehler[b]	p-Wert[c]	
Veränderung im Serumkalziumspiegel in mmol / L, durchschnittliche Veränderung gegenüber Baseline gemessen in Woche 7													
Altersgruppe	< 65 Jahre	24	2,17 (0,121)	2,25 (0,186)	0,08 (0,166)	10	2,14 (0,114)	2,16 (0,132)	0,02 (0,145)	0,06	0,060	0,303	0,105
	≥ 65 Jahre	15	2,16 (0,141)	2,18 (0,152)	0,02 (0,109)	6	2,17 (0,132)	2,25 (0,123)	0,08 (0,107)	-0,06	0,052	0,277	
Geschlecht	Männlich	23	2,15 (0,137)	2,22 (0,191)	0,07 (0,149)	8	2,18 (0,125)	2,20 (0,132)	0,02 (0,167)	0,06	0,063	0,364	0,484
	Weiblich	16	2,20 (0,111)	2,23 (0,157)	0,03 (0,147)	8	2,12 (0,105)	2,18 (0,140)	0,06 (0,090)	-0,03	0,057	0,582	
Region	EU	34	2,17 (0,127)	2,23 (0,181)	0,06 (0,146)	13	2,14 (0,112)	2,22 (0,124)	0,08 (0,090)	-0,02	0,044	0,695	0,139
	USA	5	2,16 (0,148)	2,18 (0,141)	0,02 (0,172)	3	2,18 (0,160)	2,05 (0,058)	-0,13 (0,168)	0,15	0,125	0,269	
Rasse	Weiss	37	2,16 (0,128)	2,22 (0,179)	0,06 (0,151)	15	2,14 (0,109)	2,20 (0,128)	0,06 (0,093)	-0,00	0,042	0,910	0,128
	Schwarz	1	2,29 ()	2,34 ()	0,05 ()	0	0	0	0	0	0	0	
	Andere	1	2,29 ()	2,27 ()	-0,02 ()	1	2,34 ()	2,02 ()	-0,32 ()	0,30	n.a.	n.a.	
Begleitmedikatio	Ja	20	2,15 (0,143)	2,21 (0,166)	0,06 (0,139)	9	2,17 (0,143)	2,18 (0,156)	0,01 (0,150)	0,05	0,057	0,414	0,596

Parameter	Subgruppenmerkmal	PA21				Vergleichstherapie				PA21 vs. Vergleichstherapie			p-Wert der Interaktion
		n	Durchschnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durchschnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)	n	Durchschnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durchschnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)	Durchschnitt[a]	Standardfehler[b]	p-Wert[c]	
n	Nein	19	2,19 (0,110)	2,24 (0,188)	0,06 (0,161)	7	2,12 (0,072)	2,20 (0,104)	0,08 (0,103)	-0,02	0,066	0,741	
Veränderung im Serumcalziumspiegel in mg / dL, durchschnittliche Veränderung gegenüber Baseline gemessen in Woche 7													
Altersgruppe	< 65 Jahre	24	8,69 (0,486)	9,01 (0,744)	0,32 (0,664)	10	8,56 (0,455)	8,62 (0,526)	0,06 (0,578)	0,25	0,241	0,303	0,105
	≥ 65 Jahre	15	8,63 (0,562)	8,71 (0,610)	0,09 (0,437)	6	8,66 (0,528)	8,98 (0,490)	0,32 (0,428)	-0,23	0,210	0,277	
Geschlecht	Männlich	23	8,59 (0,546)	8,88 (0,763)	0,30 (0,597)	8	8,74 (0,500)	8,80 (0,529)	0,07 (0,667)	0,23	0,252	0,364	0,484
	Weiblich	16	8,78 (0,444)	8,91 (0,628)	0,13 (0,588)	8	8,46 (0,421)	8,72 (0,559)	0,26 (0,361)	-0,13	0,228	0,582	
Region	EU	34	8,67 (0,507)	8,92 (0,724)	0,25 (0,585)	13	8,57 (0,447)	8,88 (0,498)	0,32 (0,360)	-0,07	0,174	0,695	0,139
	USA	5	8,64 (0,593)	8,73 (0,564)	0,09 (0,690)	3	8,73 (0,640)	8,21 (0,231)	-0,52 (0,673)	0,61	0,500	0,269	
Rasse	Weiss	37	8,64 (0,510)	8,88 (0,716)	0,24 (0,606)	15	8,55 (0,437)	8,80 (0,513)	0,26 (0,374)	-0,02	0,169	0,910	0,128
	Schwarz	1	9,16 ()	9,36 ()	0,20 ()	0	0	0	0	0	0	0	
	Andere	1	9,16 ()	9,08 ()	-0,08 ()	1	9,36 ()	8,08 ()	-1,28 ()	1,20	n.a.	n.a.	
Begleitmedikation	Ja	20	8,59 (0,571)	8,83 (0,663)	0,23 (0,556)	9	8,69 (0,573)	8,73 (0,624)	0,04 (0,600)	0,19	0,229	0,414	0,596
	Nein	19	8,74 (0,440)	8,96 (0,752)	0,22 (0,642)	7	8,48 (0,288)	8,79 (0,417)	0,31 (0,412)	-0,09	0,262	0,741	

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21				Vergleichstherapie				PA21 vs. Vergleichstherapie			p-Wert der Inter-aktion
		n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Base-line (SD)	Durch-schnittl. Verän-derung gegenüber Baseline (SD)	n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Base-line (SD)	Durch-schnittl. Verän-derung gegenüber Baseline (SD)	Durch-schnitt[a]	Standard fehler[b]	p-Wert[c]	

a: Unterschied (PA21 – Sevelamer) in der durchschnittlichen Veränderung bei Studienende im Vergleich zu Baseline

b: Standardfehler des Unterschieds in der durchschnittlichen Veränderung bei Studienende im Vergleich zu Baseline

c: P-Wert für den Unterschied in der durchschnittlichen Veränderung bei Studienende im Vergleich zu Baseline

In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.

n = Anzahl der Patienten in der Auswertung

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar

SD: Standardabweichung

vs. = versus

FAS = Full Analysis Set

Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das FAS mit N = 55Patienten.

Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-355: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Veränderungen im Serumkalziumspiegel> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21				Vergleichstherapie				PA21 vs. Vergleichstherapie			p-Wert der Inter-aktion
		n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durch-schnittl. Verän-derung gegenüber Baseline (SD)	n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Base-line (SD)	Durch-schnittl. Verän-derung gegenüber Baseline (SD)	Durch-schnitt [a]	Standard fehler [b]	p-Wert [c]	
Veränderung im Serumkalziumspiegel in mmol / L, durchschnittliche Veränderung gegenüber Baseline gemessen in Woche 24													
Alters-gruppe	< 65 Jahre	394	2,23 (0,179)	2,24 (0,199)	0,02 (0,195)	178	2,22 (0,209)	2,23 (0,180)	0,01 (0,226)	0,01	0,019	0,730	0,892
	≥ 65 Jahre	132	2,24 (0,165)	2,29 (0,209)	0,05 (0,221)	72	2,21 (0,165)	2,27 (0,155)	0,05 (0,170)	-0,01	0,030	0,848	
Ge-schlecht	Männlich	289	2,23 (0,168)	2,24 (0,193)	0,01 (0,181)	153	2,21 (0,194)	2,23 (0,174)	0,02 (0,225)	-0,01	0,020	0,768	0,877
	Weiblich	237	2,23 (0,185)	2,27 (0,213)	0,04 (0,225)	97	2,23 (0,201)	2,26 (0,171)	0,03 (0,189)	0,01	0,026	0,721	
Dialysetyp	HD	488	2,23 (0,179)	2,26 (0,207)	0,03 (0,207)	235	2,21 (0,193)	2,24 (0,168)	0,03 (0,212)	-0,00	0,017	0,946	0,412
	PD	38	2,22 (0,128)	2,22 (0,139)	0,00 (0,122)	15	2,37 (0,206)	2,32 (0,237)	-0,05 (0,210)	0,05	0,046	0,274	
Vorherige Behand-lung mit Sevelamer	Ja	202	2,25 (0,163)	2,29 (0,202)	0,04 (0,212)	103	2,24 (0,193)	2,29 (0,176)	0,05 (0,205)	-0,01	0,025	0,733	0,471
	Nein	324	2,22 (0,182)	2,23 (0,200)	0,01 (0,195)	147	2,21 (0,199)	2,21 (0,164)	0,00 (0,215)	0,01	0,020	0,602	
Region	EU	116	2,21 (0,187)	2,21 (0,236)	-0,00 (0,272)	50	2,22 (0,211)	2,23 (0,162)	0,01 (0,165)	-0,01	0,041	0,863	0,734
	US	254	2,24 (0,164)	2,30 (0,173)	0,06 (0,165)	125	2,23 (0,181)	2,29 (0,169)	0,06 (0,200)	0,00	0,019	0,800	

Parameter	Subgruppenmerkmal	PA21				Vergleichstherapie				PA21 vs. Vergleichstherapie			p-Wert der Interaktion
		n	Durchschnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durchschnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)	n	Durchschnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durchschnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)	Durchschnitt [a]	Standardfehler [b]	p-Wert [c]	
	ROW	156	2,22 (0,185)	2,21 (0,202)	-0,02 (0,188)	75	2,20 (0,213)	2,18 (0,165)	-0,02 (0,247)	0,01	0,029	0,844	
Rasse	Weiss	411	2,23 (0,180)	2,24 (0,211)	0,01 (0,210)	186	2,21 (0,205)	2,22 (0,173)	0,01 (0,223)	0,00	0,019	0,931	0,985
	Schwarz	98	2,24 (0,165)	2,33 (0,153)	0,09 (0,165)	57	2,25 (0,162)	2,32 (0,149)	0,07 (0,174)	0,02	0,028	0,525	
	Andere	17	2,22 (0,149)	2,26 (0,119)	0,04 (0,127)	7	2,20 (0,231)	2,25 (0,204)	0,05 (0,104)	-0,01	0,055	0,886	
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	68	2,20 (0,170)	2,26 (0,201)	0,06 (0,168)	27	2,20 (0,166)	2,24 (0,203)	0,04 (0,262)	0,02	0,045	0,603	0,641
	Nicht-Hispanisch o. Latino	458	2,23 (0,176)	2,25 (0,203)	0,02 (0,207)	223	2,22 (0,200)	2,24 (0,170)	0,02 (0,205)	-0,00	0,017	0,908	
Begleitmedikation	Ja	282	2,23 (0,171)	2,27 (0,193)	0,03 (0,188)	139	2,22 (0,190)	2,26 (0,179)	0,04 (0,210)	-0,00	0,020	0,830	0,663
	Nein	244	2,23 (0,182)	2,24 (0,212)	0,01 (0,218)	111	2,22 (0,205)	2,22 (0,163)	0,00 (0,214)	0,01	0,025	0,677	
Veränderung im Serumcalziumspiegel in mg / dL, durchschnittliche Veränderung gegenüber Baseline gemessen in Woche 24													
Altersgruppe	< 65 Jahre	394	8,90 (0,716)	8,97 (0,796)	0,07 (0,782)	178	8,89 (0,834)	8,93 (0,719)	0,04 (0,903)	0,03	0,074	0,730	0,892
	≥ 65 Jahre	132	8,97 (0,661)	9,17 (0,835)	0,19 (0,885)	72	8,85 (0,660)	9,06 (0,619)	0,22 (0,679)	-0,02	0,120	0,848	

Parameter	Subgruppenmerkmal	PA21				Vergleichstherapie				PA21 vs. Vergleichstherapie			p-Wert der Interaktion
		n	Durchschnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durchschnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)	n	Durchschnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durchschnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)	Durchschnitt [a]	Standardfehler [b]	p-Wert [c]	
Geschlecht	Männlich	289	8,93 (0,671)	8,98 (0,773)	0,05 (0,724)	153	8,85 (0,776)	8,93 (0,697)	0,07 (0,902)	-0,02	0,079	0,768	0,877
	Weiblich	237	8,91 (0,741)	9,07 (0,852)	0,16 (0,902)	97	8,92 (0,806)	9,04 (0,685)	0,12 (0,756)	0,04	0,104	0,721	
Dialysetyp	HD	488	8,92 (0,716)	9,03 (0,826)	0,11 (0,830)	235	8,84 (0,770)	8,95 (0,671)	0,11 (0,846)	-0,00	0,066	0,946	0,412
	PD	38	8,88 (0,511)	8,90 (0,555)	0,02 (0,489)	15	9,48 (0,826)	9,30 (0,950)	-0,19 (0,839)	0,20	0,185	0,274	
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	202	8,99 (0,653)	9,16 (0,808)	0,17 (0,850)	103	8,95 (0,770)	9,16 (0,706)	0,21 (0,821)	-0,03	0,102	0,733	0,471
	Nein	324	8,88 (0,730)	8,93 (0,799)	0,05 (0,782)	147	8,83 (0,797)	8,84 (0,656)	0,01 (0,858)	0,04	0,080	0,602	
Region	EU	116	8,86 (0,747)	8,85 (0,944)	-0,00 (1,087)	50	8,88 (0,843)	8,90 (0,649)	0,02 (0,662)	-0,03	0,166	0,863	0,734
	USA	254	8,97 (0,657)	9,21 (0,694)	0,25 (0,659)	125	8,93 (0,723)	9,16 (0,677)	0,23 (0,802)	0,02	0,077	0,800	
	ROW	156	8,89 (0,740)	8,82 (0,809)	-0,07 (0,751)	75	8,80 (0,852)	8,71 (0,659)	-0,09 (0,989)	0,02	0,117	0,844	
Rasse	Weiss	411	8,91 (0,718)	8,94 (0,844)	0,03 (0,840)	186	8,85 (0,821)	8,87 (0,692)	0,03 (0,892)	0,01	0,076	0,931	0,985
	Schwarz	98	8,97 (0,659)	9,33 (0,612)	0,37 (0,661)	57	8,99 (0,649)	9,28 (0,595)	0,29 (0,698)	0,07	0,112	0,525	
	Andere	17	8,89 (0,595)	9,05 (0,476)	0,15 (0,510)	7	8,81 (0,923)	9,00 (0,816)	0,19 (0,414)	-0,03	0,218	0,886	
Ethnizität	Hispanis	68	8,81	9,06	0,25	27	8,80	8,95	0,16 (1,049)	0,09	0,181	0,603	0,641

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21				Vergleichstherapie				PA21 vs. Vergleichstherapie			p-Wert der Inter-aktion
		n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durch-schnittl. Verän-derung gegenüber Baseline (SD)	n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Base-line (SD)	Durch-schnittl. Verän-derung gegenüber Baseline (SD)	Durch-schnitt [a]	Standard fehler [b]	p-Wert [c]	
	ch o. Latino		(0,682)	(0,805)	(0,672)		(0,662)	(0,813)					
	Nicht-hispanisch o. Latino	458	8,94 (0,705)	9,01 (0,811)	0,08 (0,827)	223	8,89 (0,801)	8,97 (0,679)	0,08 (0,822)	-0,01	0,067	0,908	
Begleit-medikation	Ja	282	8,94 (0,682)	9,07 (0,772)	0,14 (0,753)	139	8,88 (0,761)	9,04 (0,718)	0,16 (0,839)	-0,02	0,081	0,830	0,663
	Nein	244	8,90 (0,727)	8,96 (0,849)	0,05 (0,870)	111	8,87 (0,822)	8,88 (0,653)	0,01 (0,854)	0,04	0,099	0,677	

a: Unterschied (PA21 – Sevelamer) in der durchschnittlichen Veränderung bei Studienende im Vergleich zu Baseline

b: Standardfehler des Unterschieds in der durchschnittlichen Veränderung bei Studienende im Vergleich zu Baseline

c: P-Wert für den Unterschied in der durchschnittlichen Veränderung bei Studienende im Vergleich zu Baseline

In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.

n = Anzahl der Patienten in der Auswertung

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar

vs. = versus

FAS = Full Analysis Set

SD: Standardabweichung

Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das FAS mit N = 776 Patienten.

Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-356: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Veränderungen im Serumkalziumspiegel> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21				Vergleichstherapie				PA21 vs. Vergleichstherapie			p-Wert der Inter-aktion
		n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durch-schnittl. Verän-derung gegenüber Baseline (SD)	n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Base-line (SD)	Durch-schnittl. Verän-derung gegenüber Baseline (SD)	Durch-schnitt [a]	Standard fehler [b]	p-Wert [c]	
Veränderung im Serumkalziumspiegel in mmol / L, durchschnittliche Veränderung gegenüber Baseline gemessen in Woche 52													
Alters-gruppe	< 65 Jahre	394	2,23 (0,179)	2,25 (0,204)	0,02 (0,200)	178	2,22 (0,209)	2,25 (0,218)	0,03 (0,254)	-0,01	0,020	0,699	0,330
	≥ 65 Jahre	132	2,24 (0,165)	2,30 (0,214)	0,05 (0,235)	72	2,21 (0,165)	2,26 (0,151)	0,05 (0,156)	0,01	0,031	0,802	
Ge-schlecht	Männlich	289	2,23 (0,168)	2,24 (0,194)	0,01 (0,189)	153	2,21 (0,194)	2,23 (0,209)	0,02 (0,236)	-0,01	0,021	0,716	0,773
	Weiblich	237	2,23 (0,185)	2,28 (0,222)	0,05 (0,232)	97	2,23 (0,201)	2,28 (0,184)	0,05 (0,219)	-0,01	0,027	0,849	
Dialysetyp	HD	488	2,23 (0,179)	2,26 (0,210)	0,03 (0,212)	235	2,21 (0,193)	2,25 (0,199)	0,04 (0,231)	-0,01	0,017	0,687	0,384
	PD	38	2,22 (0,128)	2,23 (0,168)	0,01 (0,176)	15	2,37 (0,206)	2,34 (0,218)	-0,03 (0,201)	0,04	0,056	0,489	
Vorherige Behand-lung mit Sevelamer	Ja	202	2,25 (0,163)	2,29 (0,209)	0,04 (0,216)	103	2,24 (0,193)	2,29 (0,205)	0,06 (0,235)	-0,01	0,027	0,586	0,521
	Nein	324	2,22 (0,182)	2,24 (0,204)	0,02 (0,206)	147	2,21 (0,199)	2,22 (0,194)	0,02 (0,225)	0,00	0,021	0,892	
Region	EU	116	2,21 (0,187)	2,20 (0,231)	-0,01 (0,272)	50	2,22 (0,211)	2,23 (0,147)	0,01 (0,196)	-0,03	0,043	0,551	0,366
	US	254	2,24 (0,164)	2,30 (0,178)	0,06 (0,177)	125	2,23 (0,181)	2,29 (0,221)	0,06 (0,229)	-0,01	0,021	0,797	

Parameter	Subgruppenmerkmal	PA21				Vergleichstherapie				PA21 vs. Vergleichstherapie			p-Wert der Interaktion
		n	Durchschnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durchschnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)	n	Durchschnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durchschnittl. Veränderung gegenüber Baseline (SD)	Durchschnitt [a]	Standardfehler [b]	p-Wert [c]	
	ROW	156	2,22 (0,185)	2,24 (0,221)	0,02 (0,202)	75	2,20 (0,213)	2,20 (0,185)	0,00 (0,248)	0,02	0,031	0,611	
Rasse	Weiss	411	2,23 (0,180)	2,24 (0,215)	0,02 (0,217)	186	2,21 (0,205)	2,23 (0,202)	0,01 (0,246)	0,00	0,020	0,880	0,611
	Schwarz	98	2,24 (0,165)	2,31 (0,171)	0,07 (0,177)	57	2,25 (0,162)	2,33 (0,171)	0,09 (0,165)	-0,01	0,029	0,657	
	Andere	17	2,22 (0,149)	2,28 (0,151)	0,05 (0,165)	7	2,20 (0,231)	2,31 (0,230)	0,11 (0,161)	-0,06	0,074	0,443	
Begleitmedikation	Ja	399	2,24 (0,168)	2,27 (0,207)	0,03 (0,211)	201	2,22 (0,198)	2,26 (0,207)	0,04 (0,235)	-0,01	0,019	0,507	0,479
	Nein	127	8,80 (0,786)	8,93 (0,829)	0,13 (0,829)	49	8,84 (0,767)	8,86 (0,680)	0,01 (0,815)	0,11	0,139	0,420	
Veränderung im Serumcalziumspiegel in mg / dL, durchschnittliche Veränderung gegenüber Baseline gemessen in Woche 52													
Altersgruppe	< 65 Jahre	394	8,90 (0,716)	8,98 (0,815)	0,08 (0,801)	178	8,89 (0,834)	9,00 (0,874)	0,11 (1,014)	-0,03	0,079	0,699	0,330
	≥ 65 Jahre	132	8,97 (0,661)	9,19 (0,854)	0,22 (0,940)	72	8,85 (0,660)	9,03 (0,603)	0,18 (0,626)	0,03	0,123	0,802	
Geschlecht	Männlich	289	8,93 (0,671)	8,98 (0,776)	0,05 (0,756)	153	8,85 (0,776)	8,94 (0,838)	0,08 (0,944)	-0,03	0,083	0,716	0,773
	Weiblich	237	8,91 (0,741)	9,10 (0,887)	0,19 (0,927)	97	8,92 (0,806)	9,13 (0,737)	0,21 (0,875)	-0,02	0,110	0,849	
Dialysetyp	HD	488	8,92 (0,716)	9,04 (0,840)	0,12 (0,849)	235	8,84 (0,770)	8,99 (0,796)	0,15 (0,925)	-0,03	0,069	0,687	0,384
	PD	38	8,88	8,93	0,05	15	9,48	9,38	-0,10 (0,802)	0,16	0,223	0,489	

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21				Vergleichstherapie				PA21 vs. Vergleichstherapie			p-Wert der Inter-aktion
		n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durch-schnittl. Verän-derung gegenüber Baseline (SD)	n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Base-line (SD)	Durch-schnittl. Verän-derung gegenüber Baseline (SD)	Durch-schnitt [a]	Standard fehler [b]	p-Wert [c]	
			(0,511)	(0,671)	(0,704)		(0,826)	(0,870)					
Vorherige Behand-lung mit Sevelamer	Ja	202	8,99 (0,653)	9,15 (0,837)	0,16 (0,865)	103	8,95 (0,770)	9,17 (0,820)	0,22 (0,942)	-0,06	0,108	0,586	0,521
	Nein	324	8,88 (0,730)	8,96 (0,817)	0,08 (0,822)	147	8,83 (0,797)	8,90 (0,775)	0,07 (0,900)	0,01	0,084	0,862	
Region	EU	116	8,86 (0,747)	8,80 (0,925)	-0,06 (1,087)	50	8,88 (0,843)	8,92 (0,588)	0,04 (0,783)	-0,10	0,170	0,551	0,366
	USA	254	8,97 (0,657)	9,19 (0,712)	0,22 (0,706)	125	8,93 (0,723)	9,17 (0,883)	0,24 (0,916)	-0,02	0,085	0,797	
	ROW	156	8,89 (0,740)	8,96 (0,883)	0,07 (0,806)	75	8,80 (0,852)	8,80 (0,738)	0,01 (0,992)	0,06	0,122	0,611	
Rasse	Weiss	411	8,91 (0,718)	8,98 (0,860)	0,07 (0,869)	186	8,85 (0,821)	8,90 (0,810)	0,05 (0,983)	0,01	0,080	0,880	0,611
	Schwarz	98	8,97 (0,659)	9,26 (0,684)	0,29 (0,710)	57	8,99 (0,649)	9,33 (0,686)	0,34 (0,661)	-0,05	0,115	0,657	
	Andere	17	8,89 (0,595)	9,10 (0,605)	0,21 (0,658)	7	8,81 (0,923)	9,26 (0,918)	0,44 (0,645)	-0,23	0,294	0,443	
Begleit-medi-kation	Ja	399	8,96 (0,671)	9,07 (0,827)	0,11 (0,843)	201	8,89 (0,793)	9,05 (0,829)	0,16 (0,942)	-0,05	0,076	0,507	0,479
	Nein	127	8,80 (0,786)	8,93 (0,829)	0,13 (0,829)	49	8,84 (0,767)	8,86 (0,680)	0,01 (0,815)	0,11	0,139	0,420	

a: Unterschied (PA21 – Sevelamer) in der durchschnittlichen Veränderung bei Studienende im Vergleich zu Baseline

b: Standardfehler des Unterschieds in der durchschnittlichen Veränderung bei Studienende im Vergleich zu Baseline

c: P-Wert für den Unterschied in der durchschnittlichen Veränderung bei Studienende im Vergleich zu Baseline

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21				Vergleichstherapie				PA21 vs. Vergleichstherapie			p-Wert der Inter-aktion
		n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durch-schnittl. Verän-derung gegenüber Baseline (SD)	n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Base-line (SD)	Durch-schnittl. Verän-derung gegenüber Baseline (SD)	Durch-schnitt [a]	Standard fehler [b]	p-Wert [c]	
In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt. n = Anzahl der Patienten in der Auswertung n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar SD: Standardabweichung vs. = versus FAS = Full Analysis Set Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das FAS mit N = 776 Patienten. Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]													

4.3.1.3.4.3 <Lebensqualität> – RCT

4.3.1.3.4.3.1 <Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität> – RCT

Tabelle 4-357: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS**

Studien Endpunkt	PA21				Vergleichstherapie				PA21 vs. Vergleichstherapie		
	n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durchschnittl Veränderung gegenüber Baseline (SD)	n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durchschnittl Veränderung gegenüber Baseline (SD)	SMD	95% KIb	p-Wert[a]
Altersgruppe < 65 Jahre											
Mental Component Score	291	48,93 (9,94)	48,11 (9,20)	-1,37 (9,40)	150	49,38 (9,57)	49,97 (9,85)	0,46 (8,58)	-0,200	[-0,397, -0,002]	0,047
Mental Health Score	291	48,69 (10,27)	48,36 (9,80)	-0,78 (9,28)	150	49,65 (9,57)	50,59 (9,42)	0,92 (8,81)	-0,187	[-0,384; 0,011]	0,063
Role Emotional Score	292	44,57 (10,96)	43,59 (10,26)	-1,50 (10,76)	150	45,14 (10,60)	44,98 (11,26)	-0,60 (11,29)	-0,082	[-0,279; 0,115]	0,414
Social Func-tioning Score	292	47,07 (9,33)	46,55 (9,21)	-1,10 (9,29)	150	47,31 (9,00)	47,95 (9,15)	0,43 (8,38)	-0,170	[-0,367; 0,027]	0,090
Vitality Score	291	50,54 (9,74)	50,56 (9,15)	-0,87 (7,88)	150	50,58 (9,72)	51,11 (9,62)	0,83 (8,23)	-0,212	[-0,409, -0,014]	0,035
Physical Component Score	291	44,11 (8,33)	44,49 (8,32)	-0,00 (6,76)	150	44,55 (8,20)	44,63 (8,54)	0,11 (6,76)	-0,017	[-0,214; 0,180]	0,862

Studien Endpunkt	PA21				Vergleichstherapie				PA21 vs. Vergleichstherapie		
	n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durchschnittl Veränderung gegenüber Baseline (SD)	n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durchschnittl Veränderung gegenüber Baseline (SD)	SMD	95% KIb	p-Wert[a]
Physical Functioning Score	292	43,95 (9,42)	44,20 (9,51)	-0,20 (7,96)	150	44,90 (8,93)	45,48 (9,08)	0,44 (7,35)	-0,082	[-0,279; 0,115]	0,412
Role Physical Score	291	42,30 (9,05)	42,30 (9,00)	-0,36 (8,39)	150	42,60 (9,53)	42,46 (9,47)	-0,38 (9,57)	-0,001	[-0,196; 0,198]	0,989
Bodily Pain Score	291	48,89 (10,09)	48,93 (10,36)	-0,64 (10,31)	150	49,37 (10,14)	49,01 (10,95)	-0,28 (10,61)	-0,034	[-0,231; 0,163]	0,734
General Health Score	292	43,36 (10,33)	43,41 (9,89)	-0,10 (8,30)	150	43,86 (10,11)	44,50 (9,86)	0,86 (7,70)	-0,118	[-0,315; 0,079]	0,238
Altersgruppe ≥ 65 Jahre											
Mental Component Score	85	49,21 (10,78)	50,30 (11,27)	-0,11 (10,24)	57	49,37 (9,47)	49,01 (9,15)	-1,00 (8,92)	0,091	[-0,244; 0,427]	0,593 0,139
Mental Health Score	85	49,16 (10,02)	50,65 (9,83)	-0,09 (9,08)	57	49,67 (9,71)	49,77 (9,35)	-1,01 (8,53)	0,103	[-0,233; 0,439]	0,546 0,144
Role Emotional Score	85	42,00 (13,23)	43,27 (12,90)	-0,57 (12,52)	56	43,86 (11,41)	41,75 (12,02)	-2,49 (13,09)	0,149	[-0,189; 0,487]	0,385 0,215
Social Functioning Score	85	45,60 (10,53)	46,02 (10,33)	-0,65 (10,54)	57	44,88 (10,24)	45,47 (9,07)	0,53 (11,32)	-0,108	[-0,443; 0,228]	0,528 0,849
Vitality	85	48,68 (9,44)	49,73 (9,94)	-0,14 (8,99)	57	48,68 (7,41)	49,16	-0,16 (6,98)	0,002	[-0,334;	0,991

Studien	PA21				Vergleichstherapie				PA21 vs. Vergleichstherapie		
Endpunkt	**n**	**Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)**	**Letzter Wert post Baseline (SD)**	**Durchschnittl Veränderung gegenüber Baseline (SD)**	**n**	**Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)**	**Letzter Wert post Baseline (SD)**	**Durchschnittl Veränderung gegenüber Baseline (SD)**	**SMD**	**95% KIb**	**p-Wert[a]**
Score							(7,34)			0,338]	0,283
Physical Component Score	85	39,82 (9,55)	40,57 (9,23)	-0,85 (8,83)	57	41,25 (8,27)	41,36 (7,53)	-0,49 (6,36)	-0,045	[-0,381; 0,290]	0,791 0,862
Physical Functioning Score	85	37,27 (11,10)	39,10 (10,14)	-0,68 (8,86)	57	38,93 (9,28)	39,04 (8,49)	-0,61 (6,62)	-0,009	[-0,344; 0,327]	0,959 0,713
Role Physical Score	85	40,01 (10,51)	39,72 (10,71)	-2,03 (9,64)	57	41,56 (9,54)	38,72 (8,61)	-3,31 (10,58)	0,127	[-0,209; 0,462]	0,459 0,484
Bodily Pain Score	85	46,98 (11,18)	48,55 (10,79)	0,18 (12,83)	57	48,24 (8,54)	48,61 (10,56)	-0,33 (11,05)	0,042	[-0,294; 0,377]	0,808 0,688
General Health Score	85	41,85 (10,02)	42,34 (9,52)	-0,15 (8,95)	57	42,98 (9,23)	45,04 (8,47)	1,08 (6,75)	-0,151	[-0,487; 0,185]	0,378 0,866
Geschlecht Männlich											
Mental Component Score	207	48,90 (10,25)	49,02 (9,68)	-0,19 (9,82)	125	49,42 (9,08)	49,02 (9,52)	-0,70 (9,20)	0,053	[-0,169; 0,275]	0,641 0,017
Mental Health Score	207	49,16 (10,05)	49,61 (9,51)	0,15 (9,08)	125	50,13 (9,49)	50,43 (9,29)	-0,00 (8,90)	0,017	[-0,205; 0,239]	0,882 0,087
Role Emotional Score	207	43,89 (11,99)	43,45 (11,08)	-0,98 (11,86)	124	44,99 (11,04)	43,02 (12,00)	-2,44 (12,88)	0,119	[-0,103; 0,342]	0,292 0,043

Studien Endpunkt	PA21				Vergleichstherapie				PA21 vs. Vergleichstherapie		
	n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durchschnittl Veränderung gegenüber Baseline (SD)	n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durchschnittl Veränderung gegenüber Baseline (SD)	SMD	95% KIb	p-Wert[a]
Social Functioning Score	207	46,70 (9,69)	47,39 (9,17)	0,17 (9,27)	125	46,07 (9,44)	46,75 (9,41)	0,64 (10,11)	-0,049	[-0,271; 0,173]	0,665 0,198
Vitality Score	207	50,91 (9,49)	51,54 (9,03)	-0,34 (8,03)	125	50,54 (9,45)	50,98 (9,55)	0,50 (8,27)	-0,104	[-0,326; 0,119]	0,360 0,501
Physical Component Score	207	43,96 (8,89)	44,52 (8,82)	-0,37 (7,30)	125	44,09 (8,53)	44,27 (8,52)	0,14 (6,62)	-0,073	[-0,295; 0,149]	0,518 0,472
Physical Functioning Score	207	43,50 (10,41)	44,43 (9,81)	-0,25 (8,47)	125	44,08 (9,41)	44,51 (9,52)	0,15 (7,23)	-0,050	[-0,272; 0,172]	0,658 0,926
Role Physical Score	207	41,89 (9,90)	41,73 (9,62)	-0,82 (8,97)	125	42,11 (10,08)	41,42 (9,50)	-0,95 (10,59)	0,013	[-0,209; 0,235]	0,906 0,633
Bodily Pain Score	207	49,63 (10,43)	50,13 (10,59)	-0,35 (10,73)	125	49,71 (9,65)	49,30 (10,59)	-0,38 (10,15)	0,003	[-0,219; 0,225]	0,979 0,816
General Health Score	207	43,07 (10,34)	43,34 (9,75)	-0,05 (8,06)	125	43,96 (9,87)	44,15 (9,65)	0,08 (7,31)	-0,017	[-0,239; 0,205]	0,881 0,112
Geschlecht Weiblich											
Mental Component Score	169	49,12 (10,04)	48,10 (9,80)	-2,18 (9,24)	82	49,30 (10,22)	50,76 (9,81)	1,21 (7,73)	-0,385	[-0,651, -0,119]	0,005
Mental Health	169	48,39 (10,38)	47,98 (10,18)	-1,58 (9,34)	82	48,90 (9,76)	50,26 (9,58)	0,99 (8,55)	-0,281	[-0,546, -0,016]	0,037

Studien	PA21				Vergleichstherapie				PA21 vs. Vergleichstherapie		
Endpunkt	n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durchschnittl Veränderung gegenüber Baseline (SD)	n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durchschnittl Veränderung gegenüber Baseline (SD)	SMD	95% KIb	p-Wert[a]
Score											
Role Emotional Score	170	43,96 (11,16)	43,61 (10,70)	-1,68 (10,28)	82	44,43 (10,55)	45,72 (10,67)	0,89 (9,69)	-0,254	[-0,518; 0,011]	0,059
Social Functioning Score	170	46,70 (9,63)	45,26 (9,69)	-2,42 (9,77)	82	47,47 (9,36)	48,05 (8,81)	0,18 (7,82)	-0,282	[-0,547, -0,018]	0,036
Vitality Score	169	49,05 (9,86)	48,95 (9,50)	-1,14 (8,28)	82	49,23 (8,63)	49,96 (8,31)	0,65 (7,35)	-0,224	[-0,488; 0,041]	0,096
Physical Component Score	169	41,88 (8,67)	42,51 (8,38)	0,02 (7,26)	82	42,84 (8,01)	42,89 (8,14)	-0,35 (6,70)	0,053	[-0,211; 0,316]	0,695
Physical Functioning Score	170	40,77 (9,94)	41,39 (9,73)	-0,37 (7,79)	82	41,76 (9,29)	42,49 (9,02)	0,16 (7,10)	-0,070	[-0,333; 0,194]	0,603
Role Physical Score	169	41,50 (8,95)	41,77 (9,29)	-0,64 (8,40)	82	42,60 (8,62)	41,44 (9,23)	-1,53 (8,84)	0,105	[-0,159; 0,369]	0,436
Bodily Pain Score	169	46,91 (10,18)	47,26 (10,06)	-0,59 (11,18)	82	47,98 (9,74)	48,29 (11,19)	-0,18 (11,56)	-0,036	[-0,300; 0,227]	0,786
General Health Score	170	42,87 (10,19)	42,97 (9,89)	-0,19 (8,91)	82	43,05 (9,86)	45,40 (9,24)	2,20 (7,49)	-0,281	[-0,546, -0,016]	0,037
Dialysetyp HD											
Mental	344	49,01 (10,22)	48,36	-1,34 (9,68)	194	49,30 (9,50)	49,82	0,28 (8,62)	-0,174	[-0,351;	0,052

Studien	PA21				Vergleichstherapie				PA21 vs. Vergleichstherapie		
Endpunkt	n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durchschnittl Veränderung gegenüber Baseline (SD)	n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durchschnittl Veränderung gegenüber Baseline (SD)	SMD	95% KIb	p-Wert[a]
Component Score			(9,86)				(9,45)			0,002]	
Mental Health Score	344	48,78 (10,23)	48,61 (9,93)	-0,86 (9,35)	194	49,60 (9,61)	50,38 (9,42)	0,50 (8,73)	-0,148	[-0,325; 0,028]	0,098
Role Emotional Score	345	43,68 (11,69)	43,16 (11,02)	-1,47 (11,14)	193	44,47 (10,88)	44,09 (11,37)	-0,85 (11,87)	-0,055	[-0,231; 0,121]	0,542
Social Functioning Score	345	46,82 (9,59)	46,20 (9,47)	-1,23 (9,68)	194	46,63 (9,38)	47,47 (9,09)	0,65 (9,37)	-0,196	[-0,373, -0,020]	0,029
Vitality Score	344	50,26 (9,68)	50,33 (9,27)	-0,96 (8,01)	194	50,10 (9,12)	50,62 (8,93)	0,58 (7,98)	-0,192	[-0,369, -0,016]	0,032
Physical Component Score	344	42,99 (8,88)	43,43 (8,76)	-0,33 (7,25)	194	43,57 (8,41)	43,65 (8,54)	-0,13 (6,63)	-0,028	[-0,204; 0,148]	0,759
Physical Functioning Score	345	42,10 (10,37)	42,86 (9,93)	-0,32 (8,29)	194	42,98 (9,54)	43,54 (9,47)	0,15 (7,26)	-0,058	[-0,234; 0,118]	0,517
Role Physical Score	344	41,62 (9,43)	41,45 (9,56)	-0,91 (8,49)	194	42,28 (9,45)	41,46 (9,49)	-1,22 (9,91)	0,034	[-0,142; 0,210]	0,704
Bodily Pain Score	344	48,35 (10,44)	48,54 (10,51)	-0,79 (10,73)	194	48,95 (9,66)	48,79 (10,84)	-0,31 (10,64)	-0,045	[-0,221; 0,131]	0,617
General	345	43,10 (10,32)	43,06	-0,27 (8,59)	194	43,66 (9,99)	44,74	0,98 (7,36)	-0,153	[-0,329;	0,089

Studien	PA21				Vergleichstherapie				PA21 vs. Vergleichstherapie		
Endpunkt	**n**	**Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)**	**Letzter Wert post Baseline (SD)**	**Durchschnittl Veränderung gegenüber Baseline (SD)**	**n**	**Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)**	**Letzter Wert post Baseline (SD)**	**Durchschnittl Veränderung gegenüber Baseline (SD)**	**SMD**	**95% KIb**	**p-Wert[a]**
Health Score			(9,94)				(9,62)			0,023]	
Dialysetyp PD											
Mental Component Score	32	48,87 (9,33)	51,21 (7,84)	1,68 (8,29)	13	50,61 (10,04)	47,94 (12,51)	-3,34 (9,27)	0,575	[-0,082; 1,231]	0,082 0,035
Mental Health Score	32	49,29 (9,84)	51,77 (8,37)	1,88 (7,35)	13	50,52 (9,58)	50,06 (9,21)	-1,21 (9,35)	0,381	[-0,269; 1,031]	0,245 0,149
Role Emotional Score	32	47,01 (10,28)	47,36 (8,71)	0,65 (11,55)	13	49,44 (9,07)	44,12 (14,33)	-5,09 (10,41)	0,502	[-0,152; 1,155]	0,128 0,101
Social Functioning Score	32	45,20 (10,47)	48,88 (9,13)	1,57 (8,10)	13	46,31 (10,24)	44,23 (10,34)	-2,31 (6,98)	0,489	[-0,164; 1,142]	0,138 0,073
Vitality Score	32	47,67 (9,65)	50,84 (10,03)	2,04 (9,10)	13	49,03 (9,74)	49,86 (11,34)	0,23 (6,91)	0,209	[-0,438; 0,855]	0,522 0,220
Physical Component Score	32	43,50 (8,50)	45,62 (7,56)	1,21 (7,53)	13	44,17 (7,44)	44,82 (5,64)	1,14 (7,00)	0,009	[-0,635; 0,654]	0,977 0,912
Physical Functioning Score	32	44,45 (8,84)	45,22 (9,20)	-0,18 (6,67)	13	46,31 (6,50)	46,20 (7,31)	0,29 (5,63)	-0,073	[-0,718; 0,572]	0,823 0,996
Role Physical	32	42,97 (10,19)	44,95 (7,67)	1,05 (10,73)	13	42,64 (11,06)	40,92 (7,68)	-0,69 (10,43)	0,161	[-0,484; 0,807]	0,620 0,644

Studien	PA21				Vergleichstherapie				PA21 vs. Vergleichstherapie		
Endpunkt	n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durchschnittl Veränderung gegenüber Baseline (SD)	n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durchschnittl Veränderung gegenüber Baseline (SD)	SMD	95% KIb	p-Wert[a]
Score											
Bodily Pain Score	32	49,20 (9,98)	52,13 (9,16)	3,16 (12,41)	13	50,49 (10,65)	50,46 (10,85)	-0,10 (12,14)	0,260	[-0,388; 0,907]	0,426 0,310
General Health Score	32	41,46 (9,50)	44,35 (8,29)	1,62 (6,45)	13	42,66 (7,55)	43,27 (7,28)	0,07 (8,72)	0,212	[-0,434; 0,859]	0,515 0,310
Vorherige Behandlung mit Sevelamer Ja											
Mental Component Score	126	50,18 (9,93)	49,08 (10,22)	-1,97 (10,20)	85	50,76 (9,23)	49,42 (10,81)	-0,73 (9,67)	-0,124	[-0,399; 0,151]	0,376
Mental Health Score	126	49,94 (10,02)	49,70 (10,07)	-1,18 (9,42)	85	51,02 (9,51)	50,90 (9,78)	0,28 (9,36)	-0,155	[-0,430; 0,121]	0,270
Role Emotional Score	127	44,73 (11,67)	42,73 (12,15)	-2,77 (11,35)	85	46,06 (11,29)	43,06 (12,95)	-2,83 (13,42)	0,005	[-0,270; 0,279]	0,973
Social Functioning Score	127	47,09 (9,90)	46,02 (9,75)	-1,97 (9,73)	85	46,92 (10,02)	46,72 (9,83)	0,35 (10,52)	-0,231	[-0,506; 0,045]	0,100
Vitality Score	126	49,94 (9,49)	49,86 (9,91)	-1,27 (8,41)	85	49,97 (9,20)	49,45 (9,65)	0,35 (7,34)	-0,202	[-0,478; 0,074]	0,150
Physical Component Score	126	42,63 (8,81)	42,33 (9,47)	-0,96 (7,79)	85	43,43 (9,03)	43,11 (8,63)	-0,22 (6,29)	-0,102	[-0,378; 0,173]	0,465
Physical	127	41,02 (10,66)	41,06	-0,87 (8,76)	85	42,27 (9,64)	42,91	0,54 (6,54)	-0,177	[-0,453;	0,206

Studien	PA21				Vergleichstherapie				PA21 vs. Vergleichstherapie		
Endpunkt	**n**	**Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)**	**Letzter Wert post Baseline (SD)**	**Durchschnittl Veränderung gegenüber Baseline (SD)**	**n**	**Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)**	**Letzter Wert post Baseline (SD)**	**Durchschnittl Veränderung gegenüber Baseline (SD)**	**SMD**	**95% KIb**	**p-Wert[a]**
Functioning Score			(10,45)				(9,60)			0,098]	
Role Physical Score	127	42,57 (9,43)	41,24 (10,04)	-1,86 (8,52)	85	42,53 (10,02)	40,27 (9,66)	-2,25 (10,49)	0,042	[-0,233; 0,316]	0,766
Bodily Pain Score	126	48,65 (9,83)	47,51 (10,95)	-1,97 (10,46)	85	49,60 (10,19)	49,07 (11,71)	-0,28 (10,15)	-0,163	[-0,439; 0,112]	0,244
General Health Score	127	43,67 (10,32)	44,00 (10,61)	-0,28 (8,83)	85	45,62 (9,38)	44,73 (9,91)	-0,25 (7,44)	-0,005	[-0,279; 0,270]	0,974
Vorherige Behandlung mit Sevelamer Nein											
Mental Component Score	250	48,28 (10,23)	48,36 (9,48)	-0,64 (9,27)	122	48,40 (9,63)	49,91 (8,78)	0,60 (7,92)	-0,140	[-0,357; 0,077]	0,205 1,000
Mental Health Score	250	48,11 (10,26)	48,45 (9,71)	-0,35 (9,13)	122	48,70 (9,57)	49,99 (9,12)	0,47 (8,34)	-0,092	[-0,308; 0,125]	0,405 0,691
Role Emotional Score	250	43,42 (11,57)	43,92 (10,19)	-0,54 (11,03)	121	43,86 (10,43)	44,81 (10,44)	0,09 (10,42)	-0,058	[-0,275; 0,159]	0,600 0,734
Social Functioning Score	250	46,46 (9,51)	46,63 (9,32)	-0,50 (9,48)	122	46,39 (9,00)	47,64 (8,71)	0,53 (8,30)	-0,113	[-0,330; 0,103]	0,304 0,443
Vitality Score	250	50,15 (9,82)	50,63 (9,02)	-0,42 (8,00)	122	50,07 (9,13)	51,36 (8,60)	0,71 (8,30)	-0,138	[-0,355; 0,078]	0,211 0,728

Studien Endpunkt	PA21				Vergleichstherapie				PA21 vs. Vergleichstherapie		
	n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durchschnittl Veränderung gegenüber Baseline (SD)	n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durchschnittl Veränderung gegenüber Baseline (SD)	SMD	95% KIb	p-Wert[a]
Physical Component Score	250	43,27 (8,87)	44,27 (8,18)	0,19 (6,99)	122	43,72 (7,85)	44,16 (8,21)	0,06 (6,90)	0,018	[-0,198; 0,235]	0,869 0,489
Physical Functioning Score	250	43,05 (9,97)	44,08 (9,43)	-0,02 (7,84)	122	43,82 (9,22)	44,27 (9,18)	-0,11 (7,58)	0,013	[-0,204; 0,229]	0,909 0,277
Role Physical Score	249	41,19 (9,49)	42,00 (9,16)	-0,17 (8,76)	122	42,14 (9,19)	42,23 (9,12)	-0,44 (9,47)	0,030	[-0,187; 0,247]	0,786 0,941
Bodily Pain Score	250	48,25 (10,75)	49,52 (10,13)	0,31 (11,09)	122	48,65 (9,36)	48,78 (10,20)	-0,31 (11,11)	0,056	[-0,161; 0,272]	0,612 0,230
General Health Score	250	42,55 (10,22)	42,75 (9,36)	-0,03 (8,26)	122	42,20 (9,96)	44,59 (9,21)	1,73 (7,35)	-0,220	[-0,437, -0,003]	0,046 0,232
Region EU											
Mental Component Score	75	46,70 (10,11)	47,46 (8,85)	-1,15 (9,27)	37	46,29 (8,41)	48,65 (8,44)	1,07 (5,89)	-0,265	[-0,661; 0,130]	0,186
Mental Health Score	75	47,17 (9,98)	47,90 (9,37)	-1,36 (9,25)	37	46,47 (7,72)	49,45 (7,72)	1,55 (6,15)	-0,346	[-0,743; 0,050]	0,085
Role Emotional Score	75	41,61 (11,55)	43,91 (10,08)	-0,14 (11,06)	37	42,10 (10,69)	43,46 (10,99)	-0,10 (9,12)	-0,004	[-0,398; 0,390]	0,984
Social	75	45,84 (9,69)	45,91	-1,94 (10,29)	37	44,61 (8,90)	47,45	1,63 (8,93)	-0,359	[-0,755;	0,075

Studien	PA21				Vergleichstherapie				PA21 vs. Vergleichstherapie		
Endpunkt	**n**	**Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)**	**Letzter Wert post Baseline (SD)**	**Durchschnittl Veränderung gegenüber Baseline (SD)**	**n**	**Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)**	**Letzter Wert post Baseline (SD)**	**Durchschnittl Veränderung gegenüber Baseline (SD)**	**SMD**	**95% KIb**	**p-Wert[a]**
Functioning Score			(9,70)				(9,34)			0,038]	
Vitality Score	75	49,78 (9,46)	50,30 (9,32)	-1,23 (7,63)	37	49,15 (8,91)	51,32 (8,59)	0,96 (5,94)	-0,306	[-0,701; 0,090]	0,128
Physical Component Score	75	43,57 (8,89)	44,92 (8,62)	-0,62 (7,27)	37	43,40 (8,91)	45,18 (8,16)	0,51 (6,38)	-0,159	[-0,554; 0,235]	0,426
Physical Functioning Score	75	43,60 (10,70)	45,62 (9,53)	-0,76 (6,87)	37	42,88 (9,87)	44,92 (9,11)	0,57 (5,56)	-0,205	[-0,599; 0,190]	0,308
Role Physical Score	75	41,44 (9,25)	42,82 (8,92)	-0,72 (7,53)	37	41,21 (9,26)	41,86 (9,18)	-0,55 (8,36)	-0,022	[-0,416; 0,372]	0,913
Bodily Pain Score	75	47,74 (10,61)	48,56 (10,98)	-1,17 (9,85)	37	47,56 (10,73)	51,57 (10,85)	2,61 (10,51)	-0,373	[-0,769; 0,024]	0,065
General Health Score	75	40,95 (10,25)	42,32 (9,99)	0,11 (8,38)	37	41,85 (9,65)	43,03 (9,42)	-0,24 (8,60)	0,041	[-0,352; 0,435]	0,836
Region USA											
Mental Component Score	174	51,23 (9,80)	50,86 (9,88)	-0,91 (9,38)	103	51,50 (9,25)	50,38 (10,28)	-0,36 (9,07)	-0,060	[-0,303; 0,184]	0,631
Mental Health Score	174	51,24 (9,93)	51,42 (9,85)	-0,24 (8,89)	103	52,17 (9,62)	52,14 (9,50)	0,58 (9,00)	-0,092	[-0,336; 0,152]	0,458

Studien Endpunkt	PA21				Vergleichstherapie				PA21 vs. Vergleichstherapie		
	n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durchschnittl Veränderung gegenüber Baseline (SD)	n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durchschnittl Veränderung gegenüber Baseline (SD)	SMD	95% KIb	p-Wert[a]
Role Emotional Score	174	45,06 (11,96)	44,02 (12,02)	-1,96 (11,20)	102	46,20 (10,87)	43,32 (12,22)	-2,53 (12,47)	0,048	[-0,196; 0,293]	0,699
Social Functioning Score	174	47,55 (9,88)	47,29 (9,20)	-0,81 (9,06)	103	47,55 (9,86)	46,53 (9,67)	-0,10 (9,26)	-0,077	[-0,321; 0,166]	0,533
Vitality Score	174	50,84 (9,82)	50,81 (9,72)	-1,26 (8,01)	103	50,86 (8,79)	49,92 (9,38)	0,14 (7,33)	-0,181	[-0,425; 0,063]	0,146
Physical Component Score	174	42,81 (9,23)	42,38 (9,35)	-1,23 (7,10)	103	43,84 (8,51)	42,40 (8,86)	-1,06 (6,56)	-0,023	[-0,267; 0,220]	0,851
Physical Functioning Score	174	41,20 (10,64)	41,16 (10,30)	-1,05 (8,47)	103	42,83 (9,57)	42,58 (9,67)	-0,08 (6,41)	-0,124	[-0,368; 0,120]	0,317
Role Physical Score	174	42,41 (9,87)	42,33 (10,37)	-0,79 (8,76)	103	43,23 (9,73)	40,54 (9,35)	-2,22 (10,38)	0,153	[-0,091; 0,397]	0,220
Bodily Pain Score	173	48,94 (9,95)	47,53 (10,34)	-2,21 (9,92)	103	50,03 (9,03)	47,50 (11,45)	-2,21 (10,56)	0,000	[-0,244; 0,244]	0,999
General Health Score	174	45,21 (10,63)	44,92 (10,48)	-0,83 (8,90)	103	45,86 (9,69)	45,31 (10,29)	0,21 (7,16)	-0,124	[-0,368; 0,120]	0,317
Region ROW											
Mental Compone	127	47,12 (10,04)	46,17 (9,37)	-1,28 (10,15)	67	47,89 (9,93)	49,26 (9,31)	0,13 (9,39)	-0,143	[-0,439; 0,154]	0,345 0,728

Studien	PA21				Vergleichstherapie				PA21 vs. Vergleichstherapie		
Endpunkt	n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durchschnittl Veränderung gegenüber Baseline (SD)	n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durchschnittl Veränderung gegenüber Baseline (SD)	SMD	95% KIb	p-Wert[a]
nt Score											
Mental Health Score	127	46,09 (9,92)	45,94 (9,23)	-0,72 (9,70)	67	47,59 (9,66)	48,13 (9,61)	-0,55 (9,58)	-0,018	[-0,314; 0,278]	0,905 0,471
Role Emotional Score	128	43,80 (10,88)	42,59 (9,67)	-1,06 (11,22)	67	44,19 (10,60)	45,62 (10,74)	0,47 (11,97)	-0,133	[-0,428; 0,163]	0,379 0,638
Social Functionin g Score	128	45,96 (9,19)	45,55 (9,64)	-0,70 (9,86)	67	46,38 (8,87)	48,29 (8,29)	0,67 (9,48)	-0,141	[-0,437; 0,155]	0,349 0,439
Vitality Score	127	49,03 (9,60)	49,81 (8,80)	0,37 (8,55)	67	49,23 (9,83)	51,18 (8,90)	0,98 (9,60)	-0,067	[-0,363; 0,229]	0,656 0,722
Physical Compone nt Score	127	42,98 (8,17)	44,54 (7,49)	1,46 (7,28)	67	43,34 (7,74)	44,96 (7,49)	1,19 (6,75)	0,038	[-0,258; 0,334]	0,802 0,727
Physical Functionin g Score	128	43,02 (9,20)	44,16 (9,01)	0,97 (8,33)	67	43,97 (8,88)	44,77 (8,91)	0,28 (8,92)	0,080	[-0,215; 0,376]	0,594 0,462
Role Physical Score	127	40,80 (8,96)	40,31 (8,29)	-0,69 (9,32)	67	41,47 (9,32)	42,54 (9,51)	0,07 (9,94)	-0,079	[-0,375; 0,217]	0,601 0,441
Bodily Pain Score	128	48,04 (10,96)	50,80 (10,03)	2,33 (12,25)	67	48,37 (10,01)	49,57 (9,54)	1,04 (10,62)	0,110	[-0,186; 0,406]	0,465 0,159
General Health	128	40,88 (8,88)	41,27 (8,27)	0,73 (7,79)	67	41,01 (9,50)	44,51 (8,15)	2,66 (6,96)	-0,256	[-0,553; 0,041]	0,090 0,527

Studien	PA21				Vergleichstherapie				PA21 vs. Vergleichstherapie		
Endpunkt	n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durchschnittl Veränderung gegenüber Baseline (SD)	n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durchschnittl Veränderung gegenüber Baseline (SD)	SMD	95% KIb	p-Wert[a]
Score											
Rasse Weiß											
Mental Component Score	302	48,22 (10,19)	48,19 (9,60)	-1,08 (9,58)	156	48,21 (9,64)	49,21 (9,51)	0,08 (8,50)	-0,126	[-0,320; 0,067]	0,200
Mental Health Score	302	47,96 (10,01)	48,28 (9,66)	-0,67 (9,25)	156	48,39 (9,59)	49,81 (9,43)	0,44 (8,72)	-0,121	[-0,315; 0,072]	0,218
Role Emotional Score	303	43,55 (11,55)	43,78 (10,36)	-1,07 (10,92)	155	44,01 (10,93)	43,94 (11,50)	-0,92 (12,04)	-0,013	[-0,207; 0,181]	0,895
Social Functioning Score	303	46,30 (9,68)	46,35 (9,52)	-0,98 (9,64)	156	45,59 (9,43)	46,99 (9,25)	0,55 (9,38)	-0,159	[-0,353; 0,034]	0,106
Vitality Score	302	49,32 (9,49)	49,89 (9,27)	-0,60 (8,18)	156	49,04 (9,65)	50,39 (9,35)	0,72 (8,02)	-0,163	[-0,356; 0,031]	0,099
Physical Component Score	302	42,72 8,75)	43,75 (8,62)	0,06 (7,26)	156	43,00 (8,83)	43,93 (8,66)	0,36 (6,62)	-0,043	[-0,236; 0,150]	0,664
Physical Functioning Score	303	42,20 (10,17)	43,52 (9,61)	-0,04 (7,66)	156	42,63 (9,75)	43,75 (9,55)	0,38 (7,42)	-0,056	[-0,249; 0,138]	0,573
Role Physical Score	302	41,15 (9,35)	41,33 (9,17)	-0,84 (8,56)	156	41,61 (9,60)	41,29 (9,69)	-1,24 (10,10)	0,044	[-0,150; 0,237]	0,658

Studien	PA21				Vergleichstherapie				PA21 vs. Vergleichstherapie		
Endpunkt	n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durchschnittl Veränderung gegenüber Baseline (SD)	n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durchschnittl Veränderung gegenüber Baseline (SD)	SMD	95% KIb	p-Wert[a]
Bodily Pain Score	303	48,20 (10,29)	49,38 (10,33)	0,08 (10,96)	156	48,48 (10,13)	49,56 (10,48)	0,48 (10,34)	-0,038	[-0,231; 0,155]	0,700
General Health Score	303	42,00 (10,13)	42,53 (9,65)	0,06 (8,26)	156	42,21 (9,63)	44,13 (9,45)	1,43 (7,35)	-0,172	[-0,366; 0,021]	0,081
Rasse Schwarz											
Mental Component Score	65	52,29 (9,54)	50,46 (10,10)	-1,36 (10,01)	46	53,24 (7,90)	52,88 (8,96)	0,80 (9,07)	-0,222	[-0,601; 0,157]	0,248
Mental Health Score	65	52,26 (10,26)	51,61 (10,17)	-0,60 (9,40)	46	54,17 (7,95)	53,31 (8,53)	0,34 (9,07)	-0,101	[-0,479; 0,277]	0,598
Role Emotional Score	65	44,99 (12,07)	42,03 (12,90)	-2,36 (12,48)	46	47,01 (10,21)	46,33 (10,67)	-0,08 (10,34)	-0,195	[-0,573; 0,184]	0,312
Social Functioning Score	65	48,67 (9,21)	46,94 (9,37)	-1,47 (9,90)	46	50,13 (8,42)	49,38 (8,23)	0,65 (9,19)	-0,219	[-0,598; 0,160]	0,255
Vitality Score	65	53,77 (9,65)	52,87 (9,32)	-1,46 (7,74)	46	53,28 (6,52)	52,28 (7,57)	0,65 (7,64)	-0,272	[-0,651; 0,108]	0,158
Physical Component Score	65	44,50 (9,22)	43,13 (9,02)	-1,45 (7,40)	46	45,56 (6,14)	43,45 (7,24)	-1,17 (6,31)	-0,040	[-0,417; 0,338]	0,836
Physical Functionin	65	42,35 (10,98)	41,03 (11,10)	-1,44 (10,29)	46	45,29 (7,64)	44,23 (8,22)	-0,33 (6,22)	-0,125	[-0,503; 0,253]	0,516

Studien	PA21				Vergleichstherapie				PA21 vs. Vergleichstherapie		
Endpunkt	**n**	**Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)**	**Letzter Wert post Baseline (SD)**	**Durchschnittl Veränderung gegenüber Baseline (SD)**	**n**	**Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)**	**Letzter Wert post Baseline (SD)**	**Durchschnittl Veränderung gegenüber Baseline (SD)**	**SMD**	**95% KIb**	**p-Wert[a]**
g Score											
Role Physical Score	65	44,01 (9,82)	43,21 (10,30)	-0,28 (9,51)	46	44,12 (8,76)	42,66 (7,96)	-0,15 (9,11)	-0,014	[-0,391; 0,364]	0,943
Bodily Pain Score	64	49,62 (10,79)	46,88 (10,69)	-3,02 (10,89)	46	51,44 (8,24)	47,89 (11,55)	-2,37 (11,94)	-0,058	[-0,436; 0,321]	0,765
General Health Score	65	47,24 (9,66)	46,13 (10,02)	-1,38 (9,38)	46	47,66 (9,31)	46,41 (9,31)	-0,72 (7,80)	-0,075	[-0,452; 0,303]	0,697
Rasse Andere											
Mental Component Score	9	49,62 (9,18)	48,59 (10,93)	0,78 (7,62)	5	48,78 (11,39)	36,13 (5,38)	-7,66 (8,65)	0,991	[-0,185; 2,167]	0,082 0,151
Mental Health Score	9	49,94 (10,70)	48,54 (11,06)	0,58 (7,93)	5	46,38 (11,67)	40,41 (5,55)	-0,52 (8,56)	0,127	[-0,968; 1,222]	0,812 0,910
Role Emotional Score	9	46,95 (10,22)	45,72 (12,43)	-1,16 (10,30)	5	46,72 (12,01)	28,32 (8,88)	-16,71 (6,23)	1,592	[0,296; 2,887]	0,010 0,028
Social Functioning Score	9	45,25 (10,64)	45,09 (8,72)	1,67 (3,55)	5	45,17 (11,16)	36,28 (7,44)	-4,01 (4,20)	1,410	[0,155; 2,665]	0,019 0,372
Vitality Score	9	47,36 (10,16)	47,98 (8,93)	1,32 (10,09)	5	50,05 (8,30)	40,72 (6,97)	-5,35 (4,88)	0,717	[-0,420; 1,854]	0,195 0,179
Physical	9	42,23 (8,50)	42,70	0,31 (6,63)	5	43,63 (9,01)	40,03	-2,67 (9,88)	0,355	[-0,749;	0,509

Studien Endpunkt	PA21				Vergleichstherapie				PA21 vs. Vergleichstherapie		
	n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durchschnittl Veränderung gegenüber Baseline (SD)	n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durchschnittl Veränderung gegenüber Baseline (SD)	SMD	95% KIb	p-Wert[a]
Component Score			(8,67)				(10,03)			1,459]	0,710
Physical Functioning Score	9	43,47 (9,25)	42,66 (8,05)	-0,85 (7,23)	5	40,59 (11,71)	37,64 (12,81)	-2,30 (7,82)	0,182	[-0,914; 1,278]	0,733 0,829
Role Physical Score	9	42,63 (9,30)	44,68 (11,94)	-0,75 (8,33)	5	45,93 (12,10)	34,25 (9,45)	-8,98 (9,53)	0,882	[-0,278; 2,041]	0,117 0,293
Bodily Pain Score	9	46,49 (10,62)	45,02 (11,06)	-0,09 (7,66)	5	44,37 (4,28)	37,64 (9,33)	-5,65 (6,58)	0,711	[-0,425; 1,848]	0,198 0,609
General Health Score	9	42,59 (11,23)	42,57 (10,35)	3,38 (6,43)	5	47,48 (11,14)	44,44 (12,27)	0,19 (5,17)	0,495	[-0,620; 1,609]	0,362 0,573
Ethnizität Hispanisch o. Latino											
Mental Component Score	48	49,24 (10,18)	50,21 (8,98)	-1,01 (8,64)	24	46,44 (11,31)	47,50 (10,39)	0,51 (8,95)	-0,172	[-0,663; 0,318]	0,488
Mental Health Score	48	48,87 (10,03)	50,54 (9,47)	0,27 (8,95)	24	47,58 (11,78)	50,65 (11,41)	2,18 (10,54)	-0,198	[-0,690; 0,293]	0,425
Role Emotional Score	48	44,09 (11,96)	44,35 (11,28)	-1,60 (9,53)	24	41,34 (12,12)	40,79 (12,23)	-1,16 (13,25)	-0,040	[-0,530; 0,450]	0,873
Social Functionin	48	47,17 (9,21)	48,36 (7,67)	-0,63 (7,06)	24	45,27 (10,43)	46,48 (9,88)	0,63 (8,79)	-0,161	[-0,652; 0,329]	0,516

Studien / Endpunkt	PA21				Vergleichstherapie				PA21 vs. Vergleichstherapie		
	n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durchschnittl Veränderung gegenüber Baseline (SD)	n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durchschnittl Veränderung gegenüber Baseline (SD)	SMD	95% KIb	p-Wert[a]
g Score											
Vitality Score	48	50,37 (9,47)	50,87 (7,84)	-1,36 (7,55)	24	51,39 (9,62)	50,49 (10,92)	-1,36 (8,22)	0,000	[-0,490; 0,490]	0,999
Physical Component Score	48	43,26 (8,18)	44,06 (8,44)	0,01 (6,94)	24	46,08 (7,05)	46,15 (7,95)	-0,74 (6,57)	0,109	[-0,381; 0,599]	0,660
Physical Functioning Score	48	42,99 (8,44)	43,55 (9,07)	-0,20 (7,69)	24	44,09 (8,55)	45,98 (9,13)	1,26 (7,87)	-0,186	[-0,677; 0,305]	0,454
Role Physical Score	48	41,21 (9,58)	42,70 (10,35)	0,51 (8,44)	24	42,02 (10,34)	40,50 (10,21)	-2,81 (11,46)	0,344	[-0,149; 0,838]	0,168
Bodily Pain Score	48	47,32 (9,36)	47,99 (9,14)	-0,44 (8,84)	24	51,05 (9,74)	51,41 (11,84)	-0,67 (11,44)	0,024	[-0,466; 0,514]	0,924
General Health Score	48	45,01 (9,86)	45,97 (9,77)	-0,63 (8,21)	24	45,12 (8,95)	46,31 (10,89)	0,91 (4,89)	-0,209	[-0,700; 0,282]	0,401
Ethnizität Nicht-Hispanisch o. Latino											
Mental Component Score	328	48,97 (10,15)	48,37 (9,82)	-1,10 (9,74)	183	49,73 (9,25)	50,00 (9,54)	-0,00 (8,67)	-0,116	[-0,297; 0,065]	0,207 0,861
Mental Health Score	328	48,80 (10,23)	48,63 (9,88)	-0,76 (9,27)	183	49,91 (9,29)	50,33 (9,12)	0,16 (8,50)	-0,101	[-0,282; 0,080]	0,271 0,680
Role	329	43,89	43,40	-1,25	182	45,19	44,52	-1,11	-0,012	[-0,193;	0,896

Studien / Endpunkt	PA21				Vergleichstherapie				PA21 vs. Vergleichstherapie		
	n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durchschnittl Veränderung gegenüber Baseline (SD)	n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durchschnittl Veränderung gegenüber Baseline (SD)	SMD	95% KIb	p-Wert[a]
Emotional Score		(11,58)	(10,85)	(11,40)		(10,62)	(11,41)	(11,64)		0,169]	0,922
Social Functioning Score	329	46,63 (9,73)	46,15 (9,67)	-1,05 (9,90)	183	46,77 (9,30)	47,37 (9,10)	0,44 (9,33)	-0,153	[-0,334; 0,028]	0,097 0,925
Vitality Score	328	50,03 (9,73)	50,30 (9,53)	-0,61 (8,23)	183	49,87 (9,09)	50,59 (8,84)	0,81 (7,85)	-0,175	[-0,356; 0,006]	0,058 0,507
Physical Component Score	328	42,99 (8,95)	43,55 (8,72)	-0,23 (7,33)	183	43,30 (8,45)	43,41 (8,40)	0,04 (6,66)	-0,037	[-0,218; 0,144]	0,687 0,588
Physical Functioning Score	329	42,16 (10,53)	42,99 (10,00)	-0,32 (8,24)	183	43,07 (9,52)	43,41 (9,37)	0,01 (7,07)	-0,042	[-0,223; 0,139]	0,648 0,587
Role Physical Score	328	41,79 (9,48)	41,61 (9,33)	-0,92 (8,74)	183	42,33 (9,45)	41,55 (9,28)	-0,97 (9,71)	0,005	[-0,176; 0,186]	0,956 0,178
Bodily Pain Score	328	48,57 (10,54)	48,97 (10,63)	-0,46 (11,21)	183	48,80 (9,69)	48,57 (10,67)	-0,25 (10,64)	-0,019	[-0,200; 0,162]	0,836 0,878
General Health Score	329	42,68 (10,30)	42,76 (9,76)	-0,04 (8,49)	183	43,42 (9,96)	44,43 (9,29)	0,92 (7,72)	-0,117	[-0,297; 0,064]	0,206 0,788
Begleitmedikation Ja											
Mental Component Score	294	50,28 (9,97)	49,42 (9,92)	-1,30 (9,64)	171	49,59 (9,30)	49,47 (9,90)	0,15 (8,97)	-0,154	[-0,343; 0,034]	0,109

Studien	PA21				Vergleichstherapie				PA21 vs. Vergleichstherapie		
Endpunkt	n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durchschnittl Veränderung gegenüber Baseline (SD)	n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durchschnittl Veränderung gegenüber Baseline (SD)	SMD	95% KIb	p-Wert[a]
Mental Health Score	294	50,17 (10,00)	49,76 (9,94)	-0,77 (9,43)	171	49,94 (9,46)	50,26 (9,54)	0,57 (8,80)	-0,145	[-0,334; 0,043]	0,131
Role Emotional Score	295	44,90 (11,53)	44,06 (11,18)	-1,65 (10,82)	171	44,72 (10,77)	43,83 (11,64)	-0,94 (12,12)	-0,063	[-0,252; 0,125]	0,511
Social Functioning Score	295	47,62 (9,69)	46,72 (9,61)	-1,34 (9,62)	171	46,94 (9,43)	47,08 (9,34)	0,38 (9,40)	-0,180	[-0,369; 0,008]	0,061
Vitality Score	294	50,87 (9,81)	50,64 (9,55)	-1,11 (8,40)	171	49,91 (8,92)	50,20 (9,01)	0,71 (7,69)	-0,223	[-0,412, -0,034]	0,020
Physical Component Score	294	43,43 (8,98)	43,43 (8,97)	-0,70 (7,29)	171	43,55 (8,19)	43,63 (8,31)	0,10 (6,52)	-0,114	[-0,302; 0,075]	0,237
Physical Functioning Score	295	42,58 (10,38)	42,87 (10,04)	-0,65 (7,93)	171	42,94 (9,28)	43,62 (9,10)	0,52 (6,77)	-0,156	[-0,344; 0,033]	0,106
Role Physical Score	295	42,61 (9,61)	42,10 (9,82)	-1,04 (8,78)	171	42,30 (9,21)	41,23 (9,40)	-0,91 (10,02)	-0,015	[-0,203; 0,174]	0,879
Bodily Pain Score	294	49,12 (10,50)	48,66 (10,71)	-1,32 (11,05)	171	49,10 (9,56)	48,63 (10,96)	-0,41 (10,88)	-0,082	[-0,271; 0,107]	0,393
General Health Score	295	43,80 (10,60)	43,67 (9,99)	-0,41 (8,59)	171	43,94 (9,72)	44,76 (9,59)	1,01 (7,30)	-0,174	[-0,363; 0,015]	0,070

Studien	PA21				Vergleichstherapie				PA21 vs. Vergleichstherapie		
Endpunkt	n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durchschnittl Veränderung gegenüber Baseline (SD)	n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durchschnittl Veränderung gegenüber Baseline (SD)	SMD	95% KIb	p-Wert[a]
Begleitmedikation Nein											
Mental Component Score	82	45,04 (9,69)	45,65 (8,41)	-0,32 (9,47)	36	48,48 (10,41)	50,82 (8,38)	-0,41 (7,23)	0,010	[-0,381; 0,402]	0,958 0,452
Mental Health Score	82	44,57 (9,63)	45,67 (8,80)	-0,10 (8,50)	36	48,47 (10,14)	50,87 (8,69)	-0,44 (8,59)	0,040	[-0,352; 0,432]	0,842 0,402
Role Emotional Score	82	40,87 (11,40)	41,56 (9,59)	-0,00 (12,34)	35	45,00 (11,17)	45,34 (11,10)	-1,99 (10,25)	0,168	[-0,228; 0,564]	0,404 0,288
Social Functioning Score	82	43,84 (9,01)	45,36 (8,87)	0,24 (9,38)	36	45,27 (9,32)	48,15 (8,43)	0,84 (8,60)	-0,064	[-0,456; 0,328]	0,748 0,588
Vitality Score	82	47,57 (8,88)	49,41 (8,45)	0,76 (6,98)	36	50,54 (10,08)	52,35 (9,30)	-0,16 (8,92)	0,121	[-0,272; 0,513]	0,545 0,123
Physical Component Score	82	41,79 (8,32)	44,28 (7,51)	1,61 (6,99)	36	43,83 (9,01)	44,20 (8,82)	-0,77 (7,25)	0,335	[-0,060; 0,729]	0,095 0,041
Physical Functioning Score	82	41,30 (9,95)	43,75 (9,30)	0,93 (8,89)	36	44,18 (9,96)	44,14 (10,60)	-1,60 (8,66)	0,285	[-0,109; 0,679]	0,154 0,032
Role Physical Score	81	38,92 (8,51)	40,45 (7,93)	0,36 (8,38)	36	42,31 (10,82)	42,37 (9,34)	-2,50 (9,45)	0,325	[-0,070; 0,720]	0,105 0,140
Bodily	82	46,17 (9,77)	49,50	2,63 (9,91)	36	48,81 (10,36)	50,15	0,25 (9,93)	0,238	[-0,155;	0,233

Studien	PA21				Vergleichstherapie				PA21 vs. Vergleichstherapie		
Endpunkt	n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durchschnittl Veränderung gegenüber Baseline (SD)	n	Durch-schnittl. Wert Baseline (SD)	Letzter Wert post Baseline (SD)	Durchschnittl Veränderung gegenüber Baseline (SD)	SMD	95% KIb	p-Wert[a]
Pain Score			(9,46)				(10,16)			0,631]	0,169
General Health Score	82	40,42 (8,68)	41,36 (8,92)	0,95 (7,83)	36	42,23 (10,37)	44,10 (9,09)	0,49 (8,15)	0,058	[-0,334; 0,450]	0,770 0,293

a: P-Wert für den Unterschied in der durchschnittlichen Veränderung bei Studienende im Vergleich zu Baseline; der zweite angegebene p-Wert stellt den p-Wert der Interaktion für die jeweilige Subgruppe dar.

n = Anzahl Patienten in der Auswertung

SD = Standardabweichung

SMD = Standardized Mean Difference

vs. = versus

FAS = Full Analysis Set

Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

4.3.1.3.4.3.2 <Endpunkt Tablettenlast („pill burden“)> – RCT

Tabelle 4-358: Subgruppenergebnisse für < Endpunkt Tablettenlast („pill burden“)> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS**

Parameter	Subgruppen-merkmal	PA21		Vergleichstherapie		PA21 vs. Vergleichstherapie			p-Wert der Interaktion
		Patienten in der Auswertung (n)	Mittelwert Tabletten-anzahl pro Tag (SD)	Patienten in der Auswertung (n)	Mittelwert Tabletten-anzahl pro Tag (SD)	SMD	95% KI	p-Wert[g]	
Alters-gruppe	< 65 Jahre	22	7,6 (1,82)	10	5,6 (0,40)	1,214	[0,402; 2,026]	0,003	0,364
	≥ 65 Jahre	15	6,7 (2,71)	6	5,8 (0,25)	0,368	[-0,586; 1,323]	0,437	
Ge-schlecht	Männlich	21	7,6 (1,87)	8	5,8 (0,34)	1,105	[0,235; 1,975]	0,011	0,469
	Weiblich	16	6,7 (2,61)	8	5,6 (0,37)	0,469	[-0,392; 1,330]	0,274	
Region	EU	33	7,1 (2,21)	13	5,8 (0,21)	0,671	[0,013; 1,328]	0,043	0,305
	US	3	8,0 (2,65)	4	5,2 (0,31)	1,170	[-0,591; 2,930]	0,129	
Rasse	Weiss	36	7,2 (2,25)	15	5,7 (0,32)	0,776	[0,154; 1,399]	0,013	n.a.
	Schwarz	1	5,9 ()	0	0	0	0	0	
	Andere	0	0	1	5,1 ()	n.a.	n.a.	n.a.	
Begleit-medikation	Ja	19	7,2 (2,49)	9	5,7 (0,30)	0,729	[-0,091; 1,548]	0,075	0,917
	Nein	18	7,2 (1,99)	7	5,7 (0,42)	0,810	[-0,096; 1,717]	0,073	

Auswertung des FAS N = 55
n = Anzahl Patienten in der Auswertung
vs. = versus
SD = Standardabweichung
SMD = Standardized Mean Difference
FAS = Full Analysis Set
KI = Konfidenzintervall

In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-359: Subgruppenergebnisse für < Endpunkt Tablettenlast („pill burden“)> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS**

Parameter	Subgruppen-merkmal	PA21		Vergleichstherapie		PA21 vs. Vergleichstherapie			p-Wert der Interaktion
		Patienten in der Auswertung (n)	Mittelwert Tabletten-anzahl pro Tag (SD)	Patienten in der Auswertung (n)	Mittelwert Tabletten-anzahl pro Tag (SD)	SMD	95% KI	p-Wert[g]	
Alters-gruppe	< 65 Jahre	394	3,4 (1,13)	178	9,1 (3,25)	-2,785	[-3,024; -2,545]	<0,001	0,006
	≥ 65 Jahre	132	2,9 (1,09)	72	7,6 (2,58)	-2,688	[-3,078; -2,298]	<0,001	
Geschlecht	Männlich	289	3,3 (1,12)	153	8,5 (3,04)	-2,600	[-2,861; -2,339]	<0,001	0,179
	Weiblich	237	3,2 (1,16)	97	8,9 (3,28)	-2,792	[-3,110; -2,474]	<0,001	
Dialysetyp	HD	488	3,3 (1,15)	235	8,7 (3,15)	-2,661	[-2,868; -2,453]	<0,001	0,920
	PD	38	3,2 (1,03)	15	8,5 (3,04)	-2,891	[-3,718; -2,064]	<0,001	
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	202	2,9 (1,08)	103	8,3 (2,73)	-2,931	[-3,265; -2,598]	<0,001	0,646
	Nein	324	3,5 (1,13)	147	9,0 (3,37)	-2,601	[-2,857; -2,344]	<0,001	
Region	EU	116	3,4 (1,20)	50	8,3 (2,56)	-2,850	[-3,304; -2,396]	<0,001	<0,001
	US	254	2,9 (1,04)	125	8,0 (2,89)	-2,728	[-3,017; -2,438]	<0,001	
	ROW	156	3,8 (0,99)	75	10,1 (3,45)	-2,929	[-3,314; -2,544]	<0,001	
Rasse	Weiss	411	3,4 (1,12)	186	9,0 (3,19)	-2,803	[-3,039; -2,568]	<0,001	0,007
	Schwarz	98	3,0 (1,17)	57	7,5 (2,79)	-2,341	[-2,760; -1,921]	<0,001	
	Andere	17	2,5 (0,82)	7	8,9 (2,11)	-4,697	[-6,397; -2,998]	<0,001	
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	68	2,9 (1,02)	27	8,5 (3,34)	-2,833	[-3,440; -2,226]	<0,001	0,595
	Nicht-Hispanisch	458	3,3 (1,15)	223	8,7 (3,12)	-2,655	[-2,869; -2,441]	<0,001	

Parameter	**Subgruppen**	**PA21**		**Vergleichstherapie**		**PA21 vs. Vergleichstherapie**			**p-Wert**
	o. Latino								
Begleit-medikation	Ja	282	3,0 (1,10)	139	8,0 (2,85)	-2,664	-2,936; -2,392	<0,001	0,002
	Nein	244	3,6 (1,09)	111	9,6 (3,26)	-2,916	-3,227; -2,604	<0,001	

Auswertung des FAS N = 776
n = Anzahl Patienten in der Auswertung
vs. = versus
SD = Standardabweichung
SMD = Standardized Mean Difference
FAS = Full Analysis Set
KI = Konfidenzintervall
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-360: Subgruppenergebnisse für < Endpunkt Tablettenlast („pill burden“)> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) FAS**

Parameter	Subgruppen-merkmal	PA21		Vergleichstherapie		PA21 vs. Vergleichstherapie			p-Wert der Interaktion
		Patienten in der Auswertung (n)	Mittelwert Tabletten-anzahl pro Tag (SD)	Patienten in der Auswertung (n)	Mittelwert Tabletten-anzahl pro Tag (SD)	SMD	95% KI	p-Wert[g]	
Alters-gruppe	< 65 Jahre	394	3,6 (1,26)	178	9,8 (3,69)	-2,709	-2,946, -2,472	<0,001	0,003
	≥ 65 Jahre	132	3,0 (1,15)	72	8,1 (3,11)	-2,464	-2,839, -2,089	<0,001	
Ge-schlecht	Männlich	289	3,5 (1,22)	153	9,3 (3,55)	-2,508	-2,765, -2,251	<0,001	0,492
	Weiblich	237	3,4 (1,30)	97	9,4 (3,73)	-2,636	-2,946, -2,326	<0,001	
Dialysetyp	HD	488	3,4 (1,26)	235	9,4 (3,61)	-2,572	-2,777, -2,368	<0,001	0,580
	PD	38	3,6 (1,25)	15	9,1 (3,81)	-2,405	-3,169, -1,641	<0,001	
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	202	3,0 (1,18)	103	8,8 (3,15)	-2,803	-3,129, -2,477	<0,001	0,557
	Nein	324	3,7 (1,24)	147	9,7 (3,88)	-2,501	-2,754, -2,249	<0,001	
Region	EU	116	3,5 (1,30)	50	8,7 (2,91)	-2,674	-3,115, -2,232	<0,001	<0,001
	US	254	3,0 (1,12)	125	8,6 (3,28)	-2,660	-2,947, -2,374	<0,001	
	ROW	156	4,1 (1,11)	75	11,1 (3,99)	-2,828	-3,207, -2,449	<0,001	
Rasse	Weiss	411	3,6 (1,25)	186	9,8 (3,67)	-2,696	-2,927, -2,464	<0,001	0,007
	Schwarz	98	3,1 (1,23)	57	8,0 (3,14)	-2,277	-2,692, -1,861	<0,001	
	Andere	17	2,5 (0,79)	7	9,2 (3,23)	-3,565	-4,976, -2,154	<0,001	
Begleit-medikation	Ja	399	3,3 (1,25)	201	9,0 (3,49)	-2,509	-2,731, -2,288	<0,001	0,005
	Nein	127	3,8 (1,23)	49	10,7 (3,81)	-3,041	-3,502, -2,581	<0,001	

Auswertung des FAS N = 776
n = Anzahl Patienten in der Auswertung
vs. = versus
SD = Standardabweichung
SMD = Standardized Meand Difference
FAS = Full Analysis Set
KI = Konfidenzintervall
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

4.3.1.3.4.4 <Sicherheit> – RCT

4.3.1.3.4.4.1 <Endpunkt Patienten mit unerwünschtem Ereignis (UE)> – RCT

Tabelle 4-361: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit unerwünschtem Ereignis (UE)> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Alters-gruppe	< 65 Jahre	15 / 26 (57,7 %)	7 / 12 (58,3 %)	0,989 [0,553; 1,767] 0,970	0,983	0,974 [0,243; 3,897] 0,970	0,641 [-51,510; 52,792] 0,981
	≥ 65 Jahre	10 / 15 (66,7 %)	4 / 6 (66,7 %)	1,000 [0,512; 1,953] 1,000		1,000 [0,134; 7,451] 1,000	0,000 [-77,302; 77,302] 1,000
Geschlecht	Männlich	14 / 25 (56,0 %)	4 / 9 (44,4 %)	1,260 [0,561; 2,829] 0,575	0,455	1,591 [0,343; 7,374] 0,553	-11,556 [-64,067; 40,956] 0,666
	Weiblich	11 / 16 (68,8 %)	7 / 9 (77,8 %)	0,884 [0,547; 1,430] 0,615		0,629 [0,095; 4,177 0,631	9,028 [-61,473; 79,529] 0,802
Region	EU	20 / 35 (57,1 %)	7 / 14 (50,0 %)	1,143 [0,629; 2,077] 0,661	0,975	1,333 [0,385; 4,623] 0,650	-7,143 [-51,854; 37,569] 0,754
	US	5 / 6 (83,3 %)	4 / 4 (100,0 %)	n.a.		n.a.	16,667 [-105,559; 138,892] 0,789
Rasse	Weiss	24 / 39 (61,5 %)	10 / 17 (58,8 %)	1,046 [0,655; 1,672] 0,850	1,000	1,120 [0,351; 3,578] 0,848	-2,715 [-46,708; 41,278] 0,904
	Schwarz	0 / 1 ((0,0 %)	0 / (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	1 / 1 (100,0 %)	1 / 1 (100,0 %)	n.a.		n.a.	0,000 [-277,181; 277,181] 1,000
Begleit-medikation	Ja	14 / 22 (63,6 %)	7 / 10 (70,0 %)	0,909 [0,544; 1,520] 0,716	0,607	0,750 [0,150; 3,742] 0,726	6,364 [-55,282; 68,009] 0,840

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
	Nein	11 / 19 (57,9 %)	4 / 8 (50,0 %)	1,158 [0,524; 2,556] 0,717		1,375 [0,262; 7,220] 0,707	-7,895 [-67,656; 51,867] 0,796

In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 59 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-362:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit unerwünschtem Ereignis (UE)> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	338 / 401 (84,3 %)	141 / 179 (78,8 %)	1,070 [0,981; 1,167] 0,127	0,404	1,446 [0,924; 2,263] 0,107	-5,518 [-21,323; 10,287] 0,494
	≥ 65 Jahre	121 / 136 (89,0 %)	57 / 72 (79,2 %)	1,124 [0,984; 1,283] 0,084		2,123 [0,971; 4,640] 0,059	-9,804 [-35,759; 16,152] 0,459
Geschlecht	Männlich	252 / 298 (84,6 %)	117 / 153 (76,5 %)	1,106 [1,000; 1,223] 0,050	0,599	1,686 [1,035; 2,746] 0,036	-8,093 [-25,443; 9,256] 0,361
	Weiblich	207 / 239 (86,6 %)	81 / 98 (82,7 %)	1,048 [0,945; 1,162] 0,376		1,358 [0,715; 2,580] 0,351	-3,958 [-25,480; 17,564] 0,719
Dialysetyp	HD	430 / 498 (86,3 %)	185 / 235 (78,7 %)	1,097 [1,017; 1,182] 0,016	0,221	1,709 [1,141; 2,559] 0,009	-7,622 [-21,597; 6,353] 0,285
	PD	29 / 39 (74,4 %)	13 / 16 (81,3 %)	0,915 [0,679; 1,234] 0,561		0,669 [0,158; 2,843] 0,586	6,891 [-44,908; 58,690] 0,794
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	196 / 207 (94,7 %)	84 / 103 (81,6 %)	1,161 [1,053; 1,280] 0,003	0,008	4,030 [1,838; 8,839] <0,001	-13,133 [-35,039; 8,773] 0,240
	Nein	263 / 330 (79,7 %)	114 / 148 (77,0 %)	1,035 [0,933; 1,147] 0,519		1,171 [0,733; 1,869] 0,509	-2,670 [-19,779; 14,439] 0,760
Region	EU	103 / 119 (86,6 %)	44 / 51 (86,3 %)	1,003 [0,881; 1,143] 0,961	0,328	1,024 [0,394; 2,663] 0,961	-0,280 [-30,764; 30,204] 0,986
	US	240 / 261 (92,0 %)	104 / 125 (83,2 %)	1,105 [1,014; 1,205] 0,024		2,308 [1,208; 4,408] 0,011	-8,754 [-28,528; 11,020] 0,386
	ROW	116 / 157 (73,9 %)	50 / 75 (66,7 %)	1,108 [0,921; 1,334] 0,276		1,415 [0,778; 2,572] 0,255	-7,219 [-30,071; 15,634] 0,536
Rasse	Weiss	353 / 420 (84,0 %)	143 / 187	1,099 [1,005; 1,202]	0,960	1,621 [1,058;	-7,577 [-22,873;

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
			(76,5 %)	0,039		2,485] 0,027	7,719] 0,332
	Schwarz	91 / 100 (91,0 %)	48 / 57 (84,2 %)	1,081 [0,951; 1,228] 0,236		1,896 [0,706; 5,091] 0,204	-6,789 [-37,073; 23,494] 0,660
	Andere	15 / 17 (88,2 %)	7 / 7 (100,0 %)	n.a.		n.a.	11,765 [-74,732; 98,261] 0,790
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	64 / 69 (92,8 %)	19 / 27 (70,4 %)	1,318 [1,023; 1,698] 0,033	0,037	5,389 [1,577; 18,422] 0,007	-22,383 [-61,340; 16,573] 0,260
	Nicht-Hispanisch o. Latino	395 / 468 (84,4 %)	179 / 224 (79,9 %)	1,056 [0,979; 1,140] 0,160		1,360 [0,902; 2,052] 0,143	-4,491 [-18,855; 9,873] 0,540
Begleit-medikation	Ja	264 / 290 (91,0 %)	119 / 140 (85,0 %)	1,071 [0,990; 1,158] 0,086	0,686	1,792 [0,969; 3,312] 0,063	-6,034 [-24,845; 12,776] 0,529
	Nein	195 / 247 (78,9 %)	79 / 111 (71,2 %)	1,109 [0,969; 1,269] 0,132		1,519 [0,910; 2,535] 0,110	-7,776 [-26,988; 11,436] 0,428

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 788 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-363:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit unerwünschtem Ereignis (UE)> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	363 / 401 (90,5 %)	161 / 179 (89,9 %)	1,006 [0,949; 1,067] 0,829	0,360	1,068 [0,592; 1,928] 0,827	-0,580 [-17,305; 16,146] 0,946
	≥ 65 Jahre	126 / 136 (92,6 %)	63 / 72 (87,5 %)	1,059 [0,959; 1,169] 0,259		1,800 [0,696; 4,654] 0,225	-5,147 [-32,138; 21,844] 0,709
Geschlecht	Männlich	271 / 298 (90,9 %)	132 / 153 (86,3 %)	1,054 [0,980; 1,134] 0,155	0,133	1,597 [0,870; 2,930] 0,131	-4,665 [-22,936; 13,606] 0,617
	Weiblich	218 / 239 (91,2 %)	92 / 98 (93,9 %)	0,972 [0,911; 1,036] 0,378		0,677 [0,265; 1,732] 0,416	2,664 [-20,021; 25,349] 0,818
Dialysetyp	HD	454 / 498 (91,2 %)	210 / 235 (89,4 %)	1,020 [0,969; 1,075] 0,451	0,985	1,228 [0,732; 2,061] 0,436	-1,803 [-16,513; 12,908] 0,810
	PD	35 / 39 (89,7 %)	14 / 16 (87,5 %)	1,026 [0,829; 1,270] 0,816		1,250 [0,205; 7,615] 0,809	-2,244 [-56,877; 52,389] 0,936
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	201 / 207 (97,1 %)	95 / 103 (92,2 %)	1,053 [0,991; 1,119] 0,097	0,102	2,821 [0,952; 8,359] 0,061	-4,868 [-27,764; 18,027] 0,677
	Nein	288 / 330 (87,3 %)	129 / 148 (87,2 %)	1,001 [0,930; 1,078] 0,973		1,010 [0,565; 1,804] 0,973	-0,111 [-18,217; 17,995] 0,990
Region	EU	108 / 119 (90,8 %)	47 / 51 (92,2 %)	0,985 [0,892; 1,087] 0,761	0,767	0,836 [0,253; 2,759] 0,768	1,401 [-30,018; 32,819] 0,930
	US	249 / 261 (95,4 %)	117 / 125 (93,6 %)	1,019 [0,967; 1,075] 0,481		1,419 [0,565; 3,564] 0,457	-1,802 [-22,492; 18,887] 0,864
	ROW	132 / 157 (84,1 %)	60 / 75 (80,0 %)	1,051 [0,921; 1,199] 0,461		1,320 [0,650; 2,683] 0,443	-4,076 [-28,885; 20,732] 0,747
Rasse	Weiss	379 / 420 (90,2 %)	165 / 187	1,023 [0,962; 1,087]	0,858	1,233 [0,712;	-2,003 [-18,244;

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
			(88,2 %)	0,471		2,135] 0,456	14,239] 0,809
	Schwarz	95 / 100 (95,0 %)	52 / 57 (91,2 %)	1,041 [0,950; 1,142] 0,389		1,827 [0,505; 6,603] 0,358	-3,772 [-35,073; 27,529] 0,813
	Andere	15 / 17 (88,2 %)	7 / 7 (100,0 %)	n.a.		n.a.	11,765 [-74,732; 98,261] 0,790
Begleit-medikation	Ja	378 / 407 (92,9 %)	186 / 202 (92,1 %)	1,009 [0,961; 1,059] 0,729	0,441	1,121 [0,594; 2,116] 0,724	-0,795 [-17,006; 15,415] 0,923
	Nein	111 / 130 (85,4 %)	38 / 49 (77,6 %)	1,101 [0,932; 1,301] 0,258		1,691 [0,738; 3,874] 0,214	-7,834 [-37,164; 21,497] 0,601

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 788 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

4.3.1.3.4.4.2 <Endpunkt Patienten mit schwerwiegendem unerwünschten Ereignis (SUE)> – RCT

Tabelle 4-364: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit schwerwiegendem unerwünschten Ereignis (SUE)> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	3 / 26 (11,5 %)	2 / 12 (16,7 %)	0,692 [0,133; 3,617] 0,663	0,973	0,652 [0,094; 4,525] 0,665	5,128 [-21,405; 31,661] 0,705
	≥ 65 Jahre	1 / 15 (6,7 %)	0 / 6 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	4 / 25 (16,0 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.	0,943	n.a.	n.a.
	Weiblich	0 / 16 (0,0 %)	2 / 9 (22,2 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Region	EU	2 / 35 (5,7 %)	1 / 14 (7,1 %)	0,800 [0,079; 8,133] 0,850	0,738	0,788 [0,066; 9,453] 0,851	1,429 [-14,656; 17,513] 0,862
	US	2 / 6 (33,3 %)	1 / 4 (25,0 %)	1,333 [0,173; 10,254] 0,782		1,500 [0,089; 25,392] 0,779	-8,333 [-75,676; 59,009] 0,808
Rasse	Weiss	4 / 39 (10,3 %)	2 / 17 (11,8 %)	0,872 [0,176; 4,313] 0,866	n.a.	0,857 [0,141; 5,195] 0,867	1,508 [-17,646; 20,662] 0,877
	Schwarz	0 / 1 (0,0 %)	0 / 0 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 1 (0,0 %)	0 / 1 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	3 / 22 (13,6 %)	1 / 10 (10,0 %)	1,364 [0,161; 11,546] 0,776	0,500	1,421 [0,129; 15,635] 0,774	-3,636 [-28,581; 21,309] 0,775
	Nein	1 / 19 (5,3 %)	1 / 8 (12,5 %)	0,421 [0,030; 5,935] 0,522		0,389 [0,021; 7,111] 0,524	7,237 [-19,346; 33,820] 0,594

In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
vs. = versus RR = relatives Risiko OR = Odds Ratio ARR = Absolute Risikoreduktion SAF = Safety Set KI = Konfidenzintervall Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 59 Patienten. Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-365: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit schwerwiegendem unerwünschten Ereignis (SUE)> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	74 / 401 (18,5 %)	31 / 179 (17,3 %)	1,066 [0,728; 1,559] 0,744	0,388	1,080 [0,681; 1,715] 0,743	-1,135 [-8,541; 6,270] 0,764
	≥ 65 Jahre	29 / 136 (21,3 %)	19 / 72 (26,4 %)	0,808 [0,489; 1,336] 0,406		0,756 [0,389; 1,471] 0,410	5,065 [-9,113; 19,244] 0,484
Geschlecht	Männlich	52 / 298 (17,4 %)	31 / 153 (20,3 %)	0,861 [0,577; 1,284] 0,464	0,438	0,832 [0,507; 1,365] 0,466	2,812 [-5,754; 11,377] 0,520
	Weiblich	51 / 239 (21,3 %)	19 / 98 (19,4 %)	1,101 [0,687; 1,764] 0,690		1,128 [0,626; 2,032] 0,689	-1,951 [-12,453; 8,551] 0,716
Dialysetyp	HD	96 / 498 (19,3 %)	48 / 235 (20,4 %)	0,944 [0,692; 1,287] 0,714	0,574	0,930 [0,631; 1,371] 0,715	1,148 [-5,798; 8,095] 0,746
	PD	7 / 39 (17,9 %)	2 / 16 (12,5 %)	1,436 [0,334; 6,181] 0,627		1,531 [0,282; 8,318] 0,622	-5,449 [-27,287; 16,389] 0,625
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	50 / 207 (24,2 %)	26 / 103 (25,2 %)	0,957 [0,635; 1,443] 0,833	0,903	0,943 [0,546; 1,629] 0,834	1,088 [-10,700; 12,877] 0,856
	Nein	53 / 330 (16,1 %)	24 / 148 (16,2 %)	0,990 [0,637; 1,540] 0,966		0,989 [0,584; 1,674] 0,966	0,156 [-7,641; 7,952] 0,969
Region	EU	17 / 119 (14,3 %)	11 / 51 (21,6 %)	0,662 [0,334; 1,312] 0,238	0,177	0,606 [0,261; 1,407] 0,244	7,283 [-7,159; 21,725] 0,323
	US	63 / 261 (24,1 %)	33 / 125 (26,4 %)	0,914 [0,636; 1,315] 0,629		0,887 [0,544; 1,446] 0,631	2,262 [-8,539; 13,063] 0,681
	ROW	23 / 157 (14,6 %)	6 / 75 (8,0 %)	1,831 [0,779; 4,307] 0,166		1,974 [0,768; 5,075] 0,158	-6,650 [-15,414; 2,115] 0,137
Rasse	Weiss	79 / 420 (18,8 %)	39 / 187 (20,9 %)	0,902 [0,640;	0,821	0,879 [0,572;	2,046 [-5,703; 9,795]

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
				1,271] 0,555		1,351] 0,557	0,605
	Schwarz	22 / 100 (22,0 %)	11 / 57 (19,3 %)	1,140 [0,597; 2,176] 0,691		1,179 [0,525; 2,652] 0,690	-2,702 [-17,350; 11,946] 0,718
	Andere	2 / 17 (11,8 %)	0 / 7 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	16 / 69 (23,2 %)	8 / 27 (29,6 %)	0,783 [0,380; 1,612] 0,506	0,558	0,717 [0,264; 1,944] 0,513	6,441 [-17,025; 29,907] 0,591
	Nicht-Hispanisch o. Latino	87 / 468 (18,6 %)	42 / 224 (18,8 %)	0,991 [0,711; 1,382] 0,960		0,990 [0,658; 1,489] 0,960	0,160 [-6,726; 7,046] 0,964
Begleit-medikation	Ja	64 / 290 (22,1 %)	36 / 140 (25,7 %)	0,858 [0,602; 1,224] 0,399	0,262	0,818 [0,511; 1,309] 0,402	3,645 [-6,344; 13,635] 0,474
	Nein	39 / 247 (15,8 %)	14 / 111 (12,6 %)	1,252 [0,709; 2,209] 0,438		1,299 [0,674; 2,505] 0,435	-3,177 [-11,436; 5,082] 0,451

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 788 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-366: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit schwerwiegendem unerwünschten Ereignis (SUE)> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	101 / 401 (25,2 %)	49 / 179 (27,4 %)	0,920 [0,687; 1,232] 0,576	0,362	0,893 [0,600; 1,330] 0,579	2,187 [-6,916; 11,291] 0,638
	≥ 65 Jahre	41 / 136 (30,1 %)	29 / 72 (40,3 %)	0,748 [0,512; 1,095] 0,135		0,640 [0,352; 1,162] 0,143	10,131 [-7,191; 27,453] 0,252
Geschlecht	Männlich	78 / 298 (26,2 %)	46 / 153 (30,1 %)	0,871 [0,640; 1,184] 0,378	0,793	0,825 [0,536; 1,270] 0,381	3,891 [-6,560; 14,342] 0,466
	Weiblich	64 / 239 (26,8 %)	32 / 98 (32,7 %)	0,820 [0,576; 1,168] 0,271		0,754 [0,453; 1,256] 0,279	5,875 [-7,203; 18,953] 0,379
Dialysetyp	HD	128 / 498 (25,7 %)	74 / 235 (31,5 %)	0,816 [0,642; 1,038] 0,098	0,244	0,753 [0,535; 1,058] 0,102	5,787 [-2,657; 14,231] 0,179
	PD	14 / 39 (35,9 %)	4 / 16 (25,0 %)	1,436 [0,557; 3,700] 0,454		1,680 [0,455; 6,208] 0,437	-10,897 [-41,781; 19,986] 0,489
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	68 / 207 (32,9 %)	41 / 103 (39,8 %)	0,825 [0,607; 1,122] 0,220	0,640	0,740 [0,453; 1,207] 0,228	6,956 [-7,516; 21,427] 0,346
	Nein	74 / 330 (22,4 %)	37 / 148 (25,0 %)	0,897 [0,636; 1,265] 0,535		0,867 [0,551; 1,364] 0,538	2,576 [-6,963; 12,115] 0,597
Region	EU	26 / 119 (21,8 %)	14 / 51 (27,5 %)	0,796 [0,454; 1,395] 0,425	0,398	0,739 [0,348; 1,569] 0,431	5,602 [-11,050; 22,255] 0,510
	US	86 / 261 (33,0 %)	52 / 125 (41,6 %)	0,792 [0,604; 1,038] 0,091		0,690 [0,445; 1,071] 0,098	8,650 [-4,630; 21,929] 0,202
	ROW	30 / 157 (19,1 %)	12 / 75 (16,0 %)	1,194 [0,649; 2,199] 0,569		1,240 [0,595; 2,585] 0,566	-3,108 [-14,453; 8,237] 0,591
Rasse	Weiss	109 / 420	58 / 187 (31,0 %)	0,837 [0,640;	0,783	0,780 [0,534;	5,064 [-4,288;

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
		(26,0 %)		1,094] 0,192		1,139] 0,198	14,415] 0,289
	Schwarz	29 / 100 (29,0 %)	19 / 57 (33,3 %)	0,870 [0,539; 1,404] 0,568		0,817 [0,406; 1,645] 0,571	4,333 [-13,998; 22,665] 0,643
	Andere	4 / 17 (23,5 %)	1 / 7 (14,3 %)	1,647 [0,221; 12,253] 0,626		1,846 [0,168; 20,255] 0,616	-9,244 [-45,516; 27,028] 0,617
Begleit-medikation	Ja	119 / 407 (29,2 %)	66 / 202 (32,7 %)	0,895 [0,698; 1,148] 0,382	0,573	0,851 [0,592; 1,225] 0,386	3,435 [-6,038; 12,908] 0,477
	Nein	23 / 130 (17,7 %)	12 / 49 (24,5 %)	0,722 [0,390; 1,337] 0,301		0,663 [0,300; 1,463] 0,309	6,797 [-8,832; 22,427] 0,394

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 788 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

4.3.1.3.4.4.3 <Endpunkt Patienten mit Therapieabbruch wegen unerwünschtem Ereignis (UE)> – RCT

Tabelle 4-367: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Therapieabbruch wegen unerwünschtem Ereignis (UE)> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	5 / 26 (19,2 %)	3 / 12 (25,0 %)	0,769 [0,219; 2,705] 0,683	0,799	0,714 [0,140; 3,647] 0,686	5,769 [-27,162; 38,700] 0,731
	≥ 65 Jahre	5 / 15 (33,3 %)	2 / 6 (33,3 %)	1,000 [0,262; 3,815] 1,000		1,000 [0,134; 7,451] 1,000	0,000 [-54,661; 54,661] 1,000
Geschlecht	Männlich	5 / 25 (20,0 %)	3 / 9 (33,3 %)	0,600 [0,179; 2,016] 0,409	0,372	0,500 [0,092; 2,730] 0,423	13,333 [-28,261; 54,928] 0,530
	Weiblich	5 / 16 (31,3 %)	2 / 9 (22,2 %)	1,406 [0,339; 5,830] 0,638		1,591 [0,239; 10,572] 0,631	-9,028 [-50,244; 32,189] 0,668
Region	EU	8 / 35 (22,9 %)	3 / 14 (21,4 %)	1,067 [0,330; 3,448] 0,914	0,612	1,086 [0,242; 4,873] 0,914	-1,429 [-30,391; 27,534] 0,923
	US	2 / 6 (33,3 %)	2 / 4 (50,0 %)	0,667 [0,149; 2,979] 0,596		0,500 [0,037; 6,683] 0,600	16,667 [-66,616; 99,949] 0,695
Rasse	Weiss	9 / 39 (23,1 %)	5 / 17 (29,4 %)	0,785 [0,309; 1,995] 0,610	0,916	0,720 [0,200; 2,595] 0,615	6,335 [-23,530; 36,200] 0,678
	Schwarz	0 / 1 (0,0 %)	0 / 0 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	1 / 1 (100,0 %)	0 / 1 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	7 / 22 (31,8 %)	3 / 10 (30,0 %)	1,061 [0,344; 3,274] 0,919	0,617	1,089 [0,215; 5,519] 0,918	-1,818 [-43,146; 39,510] 0,931
	Nein	3 / 19 (15,8 %)	2 / 8 (25,0 %)	0,632 [0,129; 3,088] 0,570		0,563 [0,075; 4,242] 0,577	9,211 [-29,773; 48,194] 0,643
Dieser Endpunkt schließt Studienabbrüche aufgrund eines unerwünschten Ereignisses, sowie das Absetzen der Studienmedikation (*study drug*							

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
discontinued permanently".) mit ein.							
In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.							
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten							
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar							
vs. = versus							
RR = relatives Risiko							
OR = Odds Ratio							
ARR = Absolute Risikoreduktion							
SAF = Safety Set							
KI = Konfidenzintervall							
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 59 Patienten.							
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-368: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Therapieabbruch wegen unerwünschtem Ereignis (UE)> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	60 / 401 (15,0 %)	8 / 179 (4,5 %)	3,348 [1,636; 6,853] <0,001	0,462	3,761 [1,759; 8,044] <0,001	-10,493 [-15,385; -5,602] <0,001
	≥ 65 Jahre	32 / 136 (23,5 %)	8 / 72 (11,1 %)	2,118 [1,031; 4,351] 0,041		2,462 [1,068; 5,673] 0,034	-12,418 [-23,632; -1,205] 0,030
Geschlecht	Männlich	53 / 298 (17,8 %)	7 / 153 (4,6 %)	3,887 [1,811; 8,343] <0,001	0,136	4,512 [1,998; 10,187] <0,001	-13,210 [-19,076; -7,344] <0,001
	Weiblich	39 / 239 (16,3 %)	9 / 98 (9,2 %)	1,777 [0,895; 3,527] 0,100		1,928 [0,896; 4,151] 0,093	-7,134 [-15,023; 0,754] 0,076
Dialysetyp	HD	88 / 498 (17,7 %)	14 / 235 (6,0 %)	2,966 [1,725; 5,101] <0,001	0,137	3,388 [1,883; 6,095] <0,001	-11,713 [-16,547; -6,879] <0,001
	PD	4 / 39 (10,3 %)	2 / 16 (12,5 %)	0,821 [0,167; 4,042] 0,808		0,800 [0,131; 4,874] 0,809	2,244 [-17,785; 22,272] 0,826
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	54 / 207 (26,1 %)	6 / 103 (5,8 %)	4,478 [1,993; 10,063] <0,001	0,047	5,706 [2,364; 13,770] <0,001	-20,262 [-28,637; -11,887] <0,001
	Nein	38 / 330 (11,5 %)	10 / 148 (6,8 %)	1,704 [0,873; 3,327] 0,118		1,796 [0,869; 3,710] 0,114	-4,758 [-10,321; 0,804] 0,094
Region	EU	26 / 119 (21,8 %)	5 / 51 (9,8 %)	2,229 [0,907; 5,477] 0,081	0,846	2,572 [0,927; 7,134] 0,070	-12,045 [-24,060; -0,029] 0,049
	US	51 / 261 (19,5 %)	8 / 125 (6,4 %)	3,053 [1,495; 6,236] 0,002		3,552 [1,630; 7,739] 0,001	-13,140 [-20,099; -6,181] <0,001
	ROW	15 / 157 (9,6 %)	3 / 75 (4,0 %)	2,389 [0,713; 7,999] 0,158		2,535 [0,711; 9,042] 0,152	-5,554 [-12,177; 1,069] 0,100

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Rasse	Weiss	74 / 420 (17,6 %)	14 / 187 (7,5 %)	2,353 [1,365; 4,057] 0,002	0,765	2,643 [1,451; 4,814] 0,001	-10,132 [-15,744; -4,520] <0,001
	Schwarz	15 / 100 (15,0 %)	2 / 57 (3,5 %)	4,275 [1,014; 18,027] 0,048		4,853 [1,068; 22,053] 0,041	-11,491 [-20,506; -2,476] 0,012
	Andere	3 / 17 (17,6 %)	0 / 7 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	13 / 69 (18,8 %)	2 / 27 (7,4 %)	2,543 [0,614; 10,530] 0,198	0,955	2,902 [0,609; 13,831] 0,181	-11,433 [-25,934; 3,068] 0,122
	Nicht-Hispanisch o. Latino	79 / 468 (16,9 %)	14 / 224 (6,3 %)	2,701 [1,565; 4,661] <0,001		3,046 [1,684; 5,510] <0,001	-10,630 [-15,588; -5,673] <0,001
Begleit-medikation	Ja	67 / 290 (23,1 %)	11 / 140 (7,9 %)	2,940 [1,606; 5,384] <0,001	0,523	3,523 [1,797; 6,910] <0,001	-15,246 [-22,469; -8,024] <0,001
	Nein	25 / 247 (10,1 %)	5 / 111 (4,5 %)	2,247 [0,883; 5,716] 0,089		2,387 [0,889; 6,410] 0,084	-5,617 [-11,214; -0,020] 0,049

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar

vs. = versus

RR = relatives Risiko

OR = Odds Ratio

ARR = Absolute Risikoreduktion

SAF = Safety Set

KI = Konfidenzintervall

Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 788 Patienten.

Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-369: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Therapieabbruch wegen unerwünschtem Ereignis (UE)> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	78 / 401 (19,5 %)	16 / 179 (8,9 %)	2,176 [1,309; 3,617] 0,003	0,954	2,460 [1,391; 4,350] 0,002	-10,513 [-16,662; -4,363] < 0,001
	≥ 65 Jahre	41 / 136 (30,1 %)	11 / 72 (15,3 %)	1,973 [1,082; 3,599] 0,027		2,393 [1,143; 5,012] 0,021	-14,869 [-27,779; -1,959] 0,024
Geschlecht	Männlich	66 / 298 (22,1 %)	13 / 153 (8,5 %)	2,607 [1,486; 4,572] < 0,001	0,204	3,064 [1,631; 5,756] < 0,001	-13,651 [-20,714; -6,588] < 0,001
	Weiblich	53 / 239 (22,2 %)	14 / 98 (14,3 %)	1,552 [0,905; 2,664] 0,110		1,710 [0,899; 3,252] 0,102	-7,890 [-17,463; 1,683] 0,106
Dialysetyp	HD	113 / 498 (22,7 %)	25 / 235 (10,6 %)	2,133 [1,423; 3,196] < 0,001	0,467	2,465 [1,549; 3,924] < 0,001	-12,052 [-17,960; -6,145] < 0,001
	PD	6 / 39 (15,4 %)	2 / 16 (12,5 %)	1,231 [0,277; 5,465] 0,785		1,273 [0,228; 7,094] 0,783	-2,885 [-24,137; 18,367] 0,790
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	59 / 207 (28,5 %)	10 / 103 (9,7 %)	2,936 [1,568; 5,497] < 0,001	0,101	3,707 [1,807; 7,607] < 0,001	-18,794 [-28,233; -9,354] < 0,001
	Nein	60 / 330 (18,2 %)	17 / 148 (11,5 %)	1,583 [0,958; 2,616] 0,073		1,712 [0,961; 3,051] 0,068	-6,695 [-13,835; 0,445] 0,066
Region	EU	33 / 119 (27,7 %)	8 / 51 (15,7 %)	1,768 [0,879; 3,557] 0,110	0,509	2,062 [0,877; 4,848] 0,097	-12,045 [-26,456; 2,366] 0,101
	US	60 / 261 (23,0 %)	11 / 125 (8,8 %)	2,612 [1,424; 4,791] 0,002		3,094 [1,563; 6,123] 0,001	-14,189 [-21,991; -6,386] <0,001
	ROW	26 / 157 (16,6 %)	8 / 75 (10,7 %)	1,553 [0,738; 3,264] 0,246		1,662 [0,714; 3,871] 0,239	-5,894 [-15,649; 3,861] 0,236

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Rasse	Weiss	97 / 420 (23,1 %)	23 / 187 (12,3 %)	1,878 [1,233; 2,860] 0,003	0,889	2,141 [1,309; 3,502] 0,002	-10,796 [-17,607; -3,985] 0,002
	Schwarz	18 / 100 (18,0 %)	4 / 57 (7,0 %)	2,565 [0,913; 7,209] 0,074		2,909 [0,933; 9,068] 0,066	-10,982 [-21,773; -0,192] 0,046
	Andere	4 / 17 (23,5 %)	0 / 7 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	85 / 407 (20,9 %)	15 / 202 (7,4 %)	2,812 [1,668; 4,742] <0,001	0,023	3,291 [1,847; 5,864] <0,001	-13,459 [-19,275; -7,642] <0,001
	Nein	34 / 130 (26,2 %)	12 / 49 (24,5 %)	1,068 [0,604; 1,889] 0,821		1,092 [0,511; 2,334] 0,820	-1,664 [-18,074; 14,746] 0,842

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar

vs. = versus

RR = relatives Risiko

OR = Odds Ratio

ARR = Absolute Risikoreduktion

SAF = Safety Set

KI = Konfidenzintervall

Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 788 Patienten.

Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

4.3.1.3.4.4.4 <Endpunkt Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad> – RCT

Tabelle 4-370: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: **milde UE**> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	10 / 26 (38,5 %)	3 / 12 (25,0 %)	1,538 [0,515; 4,594] 0,440	0,690	1,875 [0,407; 8,633] 0,420	-13,462 [-50,456; 23,533] 0,476
	≥ 65 Jahre	8 / 15 (53,3 %)	3 / 6 (50,0 %)	1,067 [0,421; 2,703] 0,892		1,143 [0,172; 7,601] 0,890	-3,333 [-70,913; 64,247] 0,923
Geschlecht	Männlich	9 / 25 (36,0 %)	2 / 9 (22,2 %)	1,620 [0,429; 6,121] 0,477	0,869	1,969 [0,335; 11,570] 0,453	-13,778 [-52,529; 24,974] 0,486
	Weiblich	9 / 16 (56,3 %)	4 / 9 (44,4 %)	1,266 [0,542; 2,957] 0,586		1,607 [0,310; 8,322] 0,572	-11,806 [-68,793; 45,182] 0,685
Region	EU	15 / 35 (42,9 %)	3 / 14 (21,4 %)	2,000 [0,684; 5,851] 0,206	0,186	2,750 [0,651; 11,624] 0,169	-21,429 [-53,961; 11,104] 0,197
	US	3 / 6 (50,0 %)	3 / 4 (75,0 %)	0,667 [0,250; 1,776] 0,417		0,333 [0,021; 5,329] 0,437	25,000 [-77,000; 127,000] 0,631
Rasse	Weiss	17 / 39 (43,6 %)	5 / 17 (29,4 %)	1,482 [0,654; 3,360] 0,346	0,998	1,855 [0,547; 6,283] 0,321	-14,178 [-47,253; 18,897] 0,401
	Schwarz	0 / 1 (100,0 %)	0 / 0 (100,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	1 / 1 (100,0 %)	1 / 1 (100,0 %)	n.a.		n.a.	0,000 [-277,181; 277,181] 1,000
Begleit-medikation	Ja	10 / 22 (45,5 %)	3 / 10 (30,0 %)	1,515 [0,529; 4,337] 0,439	0,691	1,944 [0,396; 9,551] 0,413	-15,455 [-59,569; 28,660] 0,492
	Nein	8 / 19 (42,1 %)	3 / 8 (37,5 %)	1,123 [0,397; 3,172] 0,827		1,212 [0,222; 6,612] 0,824	-4,605 [-56,103; 46,892] 0,861

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt. n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar vs. = versus RR = relatives Risiko OR = Odds Ratio ARR = Absolute Risikoreduktion SAF = Safety Set KI = Konfidenzintervall Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 59 Patienten. Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-371: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: **milde UE**> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	165 / 401 (41,1 %)	66 / 179 (36,9 %)	1,116 [0,891; 1,397] 0,338	0,430	1,197 [0,833; 1,721] 0,332	-4,276 [-15,164; 6,612] 0,441
	≥ 65 Jahre	56 / 136 (41,2 %)	22 / 72 (30,6 %)	1,348 [0,902; 2,014] 0,146		1,591 [0,867; 2,918] 0,134	-10,621 [-27,334; 6,092] 0,213
Geschlecht	Männlich	124 / 298 (41,6 %)	52 / 153 (34,0 %)	1,224 [0,945; 1,586] 0,125	0,614	1,384 [0,922; 2,078] 0,117	-7,624 [-19,412; 4,165] 0,205
	Weiblich	97 / 239 (40,6 %)	36 / 98 (36,7 %)	1,105 [0,817; 1,494] 0,517		1,176 [0,724; 1,911] 0,511	-3,851 [-18,316; 10,614] 0,602
Dialysetyp	HD	208 / 498 (41,8 %)	86 / 235 (36,6 %)	1,141 [0,937; 1,391] 0,190	0,220	1,243 [0,903; 1,711] 0,183	-5,171 [-14,765; 4,422] 0,291
	PD	13 / 39 (33,3 %)	2 / 16 (12,5 %)	2,667 [0,677; 10,497] 0,161		3,500 [0,690; 17,762] 0,131	-20,833 [-45,902; 4,235] 0,103
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	94 / 207 (45,4 %)	35 / 103 (34,0 %)	1,336 [0,982; 1,818] 0,065	0,259	1,616 [0,989; 2,641] 0,055	-11,430 [-25,956; 3,096] 0,123
	Nein	127 / 330 (38,5 %)	53 / 148 (35,8 %)	1,075 [0,833; 1,387] 0,580		1,121 [0,750; 1,677] 0,577	-2,674 [-14,411; 9,063] 0,655
Region	EU	45 / 119 (37,8 %)	23 / 51 (45,1 %)	0,839 [0,573; 1,227] 0,364	0,162	0,740 [0,381; 1,439] 0,375	7,283 [-14,206; 28,772] 0,507
	US	119 / 261 (45,6 %)	46 / 125 (36,8 %)	1,239 [0,950; 1,615] 0,113		1,439 [0,929; 2,229] 0,103	-8,794 [-22,218; 4,630] 0,199
	ROW	57 / 157 (36,3 %)	19 / 75 (25,3 %)	1,433 [0,923; 2,226] 0,109		1,680 [0,909; 3,103] 0,098	-10,972 [-25,757; 3,812] 0,146

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Rasse	Weiss	166 / 420 (39,5 %)	61 / 187 (32,6 %)	1,212 [0,955; 1,537] 0,113	0,640	1,350 [0,939; 1,941] 0,105	-6,903 [-17,060; 3,253] 0,183
	Schwarz	50 / 100 (50,0 %)	24 / 57 (42,1 %)	1,187 [0,827; 1,706] 0,352		1,375 [0,714; 2,649] 0,341	-7,895 [-29,708; 13,919] 0,478
	Andere	5 / 17 (29,4 %)	3 / 7 (42,9 %)	0,686 [0,222; 2,122] 0,513		0,556 [0,090; 3,445] 0,528	13,445 [-41,478; 68,368] 0,631
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	33 / 69 (47,8 %)	12 / 27 (44,4 %)	1,076 [0,660; 1,754] 0,769	0,786	1,146 [0,469; 2,802] 0,765	-3,382 [-33,358; 26,595] 0,825
	Nicht-Hispanisch o. Latino	188 / 468 (40,2 %)	76 / 224 (33,9 %)	1,184 [0,956; 1,466] 0,121		1,308 [0,938; 1,824] 0,114	-6,242 [-15,790; 3,305] 0,200
Begleit-medikation	Ja	125 / 290 (43,1 %)	50 / 140 (35,7 %)	1,207 [0,932; 1,563] 0,154	0,730	1,364 [0,899; 2,068] 0,144	-7,389 [-19,843; 5,064] 0,245
	Nein	96 / 247 (38,9 %)	38 / 111 (34,2 %)	1,135 [0,840; 1,535] 0,410		1,221 [0,765; 1,951] 0,403	-4,632 [-18,008; 8,744] 0,497

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar

vs. = versus

RR = relatives Risiko

OR = Odds Ratio

ARR = Absolute Risikoreduktion

SAF = Safety Set

KI = Konfidenzintervall

Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 788 Patienten.

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-372: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: **milde UE**> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	154 / 401 (38,4 %)	59 / 179 (33,0 %)	1,165 [0,914; 1,486] 0,218	0,252	1,268 [0,875; 1,838] 0,210	-5,443 [-15,813; 4,926] 0,304
	≥ 65 Jahre	49 / 136 (36,0 %)	16 / 72 (22,2 %)	1,621 [0,997; 2,638] 0,052		1,971 [1,022; 3,801] 0,043	-13,807 [-28,651; 1,036] 0,068
Geschlecht	Männlich	114 / 298 (38,3 %)	48 / 153 (31,4 %)	1,219 [0,926; 1,606] 0,158	0,676	1,355 [0,896; 2,050] 0,150	-6,882 [-18,200; 4,435] 0,233
	Weiblich	89 / 239 (37,2 %)	27 / 98 (27,6 %)	1,352 [0,942; 1,939] 0,102		1,560 [0,932; 2,611] 0,090	-9,687 [-22,643; 3,268] 0,143
Dialysetyp	HD	190 / 498 (38,2 %)	72 / 235 (30,6 %)	1,245 [0,997; 1,556] 0,053	0,555	1,397 [1,003; 1,945] 0,048	-7,514 [-16,431; 1,403] 0,099
	PD	13 / 39 (33,3 %)	3 / 16 (18,8 %)	1,778 [0,584; 5,407] 0,311		2,167 [0,523; 8,973] 0,286	-14,583 [-42,485; 13,318] 0,306
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	81 / 207 (39,1 %)	29 / 103 (28,2 %)	1,390 [0,977; 1,977] 0,067	0,490	1,640 [0,983; 2,738] 0,058	-10,975 [-24,303; 2,352] 0,107
	Nein	122 / 330 (37,0 %)	46 / 148 (31,1 %)	1,189 [0,901; 1,571] 0,222		1,301 [0,860; 1,967] 0,213	-5,889 [-17,011; 5,234] 0,299
Region	EU	39 / 119 (32,8 %)	21 / 51 (41,2 %)	0,796 [0,525; 1,208] 0,283	0,050	0,696 [0,354; 1,370] 0,294	8,403 [-11,991; 28,798] 0,419
	US	104 / 261 (39,8 %)	37 / 125 (29,6 %)	1,346 [0,989; 1,833] 0,059		1,575 [0,998; 2,488] 0,051	-10,247 [-22,478; 1,985] 0,101
	ROW	60 / 157 (38,2 %)	17 / 75 (22,7 %)	1,686 [1,061; 2,679] 0,027		2,110 [1,125; 3,959] 0,020	-15,550 [-30,028; -1,072] 0,035

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Rasse	Weiss	150 / 420 (35,7 %)	53 / 187 (28,3 %)	1,260 [0,970; 1,637] 0,083	0,454	1,405 [0,965; 2,045] 0,076	-7,372 [-16,906; 2,161] 0,130
	Schwarz	48 / 100 (48,0 %)	19 / 57 (33,3 %)	1,440 [0,946; 2,192] 0,089		1,846 [0,939; 3,630] 0,076	-14,667 [-34,891; 5,558] 0,155
	Andere	5 / 17 (29,4 %)	3 / 7 (42,9 %)	0,686 [0,222; 2,122] 0,513		0,556 [0,090; 3,445] 0,528	13,445 [-41,478; 68,368] 0,631
Begleit-medikation	Ja	85 / 407 (20,9 %)	15 / 202 (7,4 %)	2,812 [1,668; 4,742] <0,001	0,560	3,291 [1,847; 5,864] <0,001	-13,459 [-19,275; -7,642] <0,001
	Nein	50 / 130 (38,5 %)	13 / 49 (26,5 %)	1,450 [0,867; 2,424] 0,157		1,731 [0,837; 3,577] 0,139	-11,931 [-29,865; 6,004] 0,192

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar

vs. = versus

RR = relatives Risiko

OR = Odds Ratio

ARR = Absolute Risikoreduktion

SAF = Safety Set

KI = Konfidenzintervall

Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 788 Patienten.

Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-373: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: **moderate UE**> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	4 / 26 (15,4 %)	3 / 12 (25,0 %)	0,615 [0,163; 2,330] 0,475	0,828	0,545 [0,101; 2,944] 0,481	9,615 [-22,441; 41,672] 0,557
	≥ 65 Jahre	2 / 15 (13,3 %)	1 / 6 (16,7 %)	0,800 [0,088; 7,262] 0,843		0,769 [0,056; 10,489] 0,844	3,333 [-34,197; 40,864] 0,862
Geschlecht	Männlich	4 / 25 (16,0 %)	2 / 9 (22,2 %)	0,720 [0,158; 3,281] 0,671	0,845	0,667 [0,100; 4,461] 0,676	6,222 [-28,337; 40,782] 0,724
	Weiblich	2 / 16 (12,5 %)	2 / 9 (22,2 %)	0,563 [0,095; 3,341] 0,527		0,500 [0,058; 4,335] 0,529	9,722 [-25,614; 45,058] 0,590
Region	EU	4 / 35 (11,4 %)	3 / 14 (21,4 %)	0,533 [0,137; 2,083] 0,366	0,490	0,473 [0,091; 2,457] 0,373	10,000 [-16,710; 36,710] 0,463
	US	2 / 6 (33,3 %)	1 / 4 (25,0 %)	1,333 [0,173; 10,254] 0,782		1,500 [0,089; 25,392] 0,779	-8,333 [-75,676; 59,009] 0,808
Rasse	Weiss	6 / 39 (15,4 %)	4 / 17 (23,5 %)	0,654 [0,211; 2,023] 0,461	n.a.	0,591 [0,143; 2,411] 0,467	8,145 [-17,994; 34,283] 0,541
	Schwarz	0 / 1 (0,0 %)	0 / 0 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 1 (0,0 %)	0 / 1 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	4 / 22 (18,2 %)	3 / 10 (30,0 %)	0,606 [0,166; 2,217] 0,449	0,769	0,519 [0,092; 2,933] 0,458	11,818 [-26,521; 50,158] 0,546
	Nein	2 / 19 (10,5 %)	1 / 8 (12,5 %)	0,842 [0,088; 8,020] 0,881		0,824 [0,064; 10,618] 0,882	1,974 [-26,540; 30,488] 0,892
In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.							

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar vs. = versus RR = relatives Risiko OR = Odds Ratio ARR = Absolute Risikoreduktion SAF = Safety Set KI = Konfidenzintervall Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 59 Patienten. Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-374: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: **moderate UE**> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	123 / 401 (30,7 %)	60 / 179 (33,5 %)	0,915 [0,710; 1,179] 0,493	0,390	0,878 [0,603; 1,278] 0,496	2,846 [-7,220; 12,912] 0,579
	≥ 65 Jahre	49 / 136 (36,0 %)	23 / 72 (31,9 %)	1,128 [0,752; 1,691] 0,560		1,200 [0,654; 2,201] 0,556	-4,085 [-20,584; 12,414] 0,627
Geschlecht	Männlich	97 / 298 (32,6 %)	52 / 153 (34,0 %)	0,958 [0,728; 1,261] 0,758	0,874	0,937 [0,620; 1,417] 0,759	1,437 [-9,846; 12,719] 0,803
	Weiblich	75 / 239 (31,4 %)	31 / 98 (31,6 %)	0,992 [0,702; 1,402] 0,964		0,988 [0,596; 1,639] 0,964	0,252 [-12,955; 13,459] 0,970
Dialysetyp	HD	163 / 498 (32,7 %)	73 / 235 (31,1 %)	1,054 [0,839; 1,324] 0,654	0,007	1,080 [0,773; 1,508] 0,652	-1,667 [-10,386; 7,052] 0,708
	PD	9 / 39 (23,1 %)	10 / 16 (62,5 %)	0,369 [0,186; 0,734] 0,004		0,180 [0,051; 0,632] 0,007	39,423 [-2,145; 80,991] 0,063
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	69 / 207 (33,3 %)	38 / 103 (36,9 %)	0,904 [0,658; 1,241] 0,531	0,557	0,855 [0,522; 1,401] 0,535	3,560 [-10,563; 17,683] 0,621
	Nein	103 / 330 (31,2 %)	45 / 148 (30,4 %)	1,027 [0,767; 1,374] 0,860		1,039 [0,682; 1,582] 0,860	-0,807 [-11,542; 9,929] 0,883
Region	EU	49 / 119 (41,2 %)	16 / 51 (31,4 %)	1,312 [0,829; 2,077] 0,246	0,269	1,531 [0,764; 3,068] 0,230	-9,804 [-29,019; 9,411] 0,317
	US	79 / 261 (30,3 %)	41 / 125 (32,8 %)	0,923 [0,676; 1,260] 0,613		0,889 [0,563; 1,405] 0,615	2,532 [-9,524; 14,588] 0,681
	ROW	44 / 157 (28,0 %)	26 / 75 (34,7 %)	0,808 [0,542; 1,205] 0,296		0,734 [0,407; 1,323] 0,303	6,641 [-9,047; 22,330] 0,407

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Rasse	Weiss	134 / 420 (31,9 %)	62 / 187 (33,2 %)	0,962 [0,752; 1,232] 0,760	0,914	0,945 [0,654; 1,364] 0,761	1,250 [-8,613; 11,114] 0,804
	Schwarz	30 / 100 (30,0 %)	17 / 57 (29,8 %)	1,006 [0,611; 1,655] 0,982		1,008 [0,495; 2,052] 0,982	-0,175 [-17,959; 17,608] 0,985
	Andere	8 / 17 (47,1 %)	4 / 7 (57,1 %)	0,824 [0,364; 1,862] 0,641		0,667 [0,113; 3,930] 0,654	10,084 [-54,718; 74,886] 0,760
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	20 / 69 (29,0 %)	5 / 27 (18,5 %)	1,565 [0,654; 3,748] 0,315	0,240	1,796 [0,597; 5,403] 0,297	-10,467 [-31,079; 10,145] 0,320
	Nicht-Hispanisch o. Latino	152 / 468(32,5%)	78 / 224 (34,8%)	0,933 [0,747; 1,164] 0,538		0,900 [0,643; 1,260] 0,541	2,343 [-6,951; 11,637] 0,621
Begleit-medikation	Ja	95 / 290 (32,8 %)	47 / 140 (33,6 %)	0,976 [0,733; 1,298] 0,866	0,948	0,964 [0,628; 1,479] 0,867	0,813 [-10,828; 12,454] 0,891
	Nein	77 / 247 (31,2 %)	36 / 111 (32,4 %)	0,961 [0,694; 1,332] 0,812		0,944 [0,584; 1,525] 0,813	1,258 [-11,419; 13,936] 0,846

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar

vs. = versus

RR = relatives Risiko

OR = Odds Ratio

ARR = Absolute Risikoreduktion

SAF = Safety Set

KI = Konfidenzintervall

Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 788 Patienten.

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-375: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: **moderate UE**> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	146 / 401 (36,4 %)	77 / 179 (43,0 %)	0,846 [0,684; 1,047] 0,124	0,228	0,758 [0,530; 1,086] 0,131	6,608 [-4,670; 17,886] 0,251
	≥ 65 Jahre	52 / 136 (38,2 %)	25 / 72 (34,7 %)	1,101 [0,752; 1,613] 0,621		1,164 [0,641; 2,112] 0,618	-3,513 [-20,638; 13,612] 0,688
Geschlecht	Männlich	113 / 298 (37,9 %)	59 / 153 (38,6 %)	0,983 [0,768; 1,259] 0,894	0,314	0,973 [0,652; 1,453] 0,894	0,643 [-11,428; 12,713] 0,917
	Weiblich	85 / 239 (35,6 %)	43 / 98 (43,9 %)	0,811 [0,612; 1,074] 0,144		0,706 [0,437; 1,140] 0,154	8,313 [-6,825; 23,451] 0,282
Dialysetyp	HD	185 / 498 (37,1 %)	93 / 235 (39,6 %)	0,939 [0,772; 1,141] 0,525	0,181	0,902 [0,656; 1,241] 0,528	2,426 [-7,236; 12,087] 0,623
	PD	13 / 39 (33,3 %)	9 / 16 (56,3 %)	0,593 [0,319; 1,101] 0,098		0,389 [0,118; 1,280] 0,120	22,917 [-18,057; 63,890] 0,273
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	75 / 207 (36,2 %)	43 / 103 (41,7 %)	0,868 [0,649; 1,161] 0,340	0,701	0,793 [0,489; 1,286] 0,347	5,516 [-9,415; 20,447] 0,469
	Nein	123 / 330 (37,3 %)	59 / 148 (39,9 %)	0,935 [0,734; 1,191] 0,587		0,896 [0,602; 1,334] 0,590	2,592 [-9,526; 14,711] 0,675
Region	EU	55 / 119 (46,2 %)	19 / 51 (37,3 %)	1,241 [0,827; 1,861] 0,297	0,140	1,447 [0,739; 2,835] 0,281	-8,964 [-29,696; 11,768] 0,397
	US	91 / 261 (34,9 %)	49 / 125 (39,2 %)	0,889 [0,676; 1,170] 0,402		0,830 [0,535; 1,289] 0,407	4,334 [-8,773; 17,441] 0,517
	ROW	52 / 157 (33,1 %)	34 / 75 (45,3 %)	0,731 [0,523; 1,020] 0,065		0,597 [0,340; 1,049] 0,073	12,212 [-5,486; 29,911] 0,176

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Rasse	Weiss	158 / 420 (37,6 %)	79 / 187 (42,2 %)	0,890 [0,723; 1,096] 0,274	0,962	0,824 [0,580; 1,171] 0,281	4,627 [-6,382; 15,636] 0,410
	Schwarz	33 / 100 (33,0 %)	20 / 57 (35,1 %)	0,941 [0,600; 1,475] 0,789		0,911 [0,459; 1,808] 0,790	2,088 [-16,971; 21,147] 0,830
	Andere	7 / 17 (41,2 %)	3 / 7 (42,9 %)	0,961 [0,344; 2,683] 0,939		0,933 [0,157; 5,543] 0,939	1,681 [-55,611; 58,973] 0,954
Begleit-medikation	Ja	151 / 407 (37,1 %)	83 / 202 (41,1 %)	0,903 [0,733; 1,112] 0,336	0,886	0,846 [0,599; 1,194] 0,341	3,988 [-6,649; 14,626] 0,462
	Nein	47 / 130 (36,2 %)	19 / 49 (38,8 %)	0,932 [0,613; 1,418] 0,744		0,894 [0,454; 1,759] 0,746	2,622 [-17,647; 22,890] 0,800

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 788 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-376: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: **schwere UE**> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	**Sub-gruppen-merkmal**	**PA21**	**SevHCl**	**PA21 vs. Sevelamer HCl**			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert**	**P-Wert der Inter-aktion**	**Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert**	**Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert**
Altersgruppe	< 65 Jahre	1 / 26 (3,8 %)	1 / 12 (8,3 %)	0,462 [0,031; 6,773] 0,573	n.a.	0,440 [0,025; 7,691] 0,574	4,487 [-13,502; 22,476] 0,625
	≥ 65 Jahre	0 / 15 (0,0 %)	0 / 6 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	1 / 25 (4,0 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.	0,949	n.a.	n.a.
	Weiblich	0 / 16 (0,0 %)	1 / 9 (11,1 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Region	EU	1 / 35 (2,9 %)	1 / 14 (7,1 %)	0,400 [0,027; 5,962] 0,506	n.a.	0,382 [0,022; 6,574] 0,508	4,286 [-10,792; 19,364] 0,577
	US	0 / 6 (0,0 %)	0 / 4 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	1 / 39 (2,6 %)	1 / 17 (5,9 %)	0,436 [0,029; 6,569] 0,549	n.a.	0,421 [0,025; 7,154] 0,550	3,318 [-9,259; 15,895] 0,605
	Schwarz	0 / 1 (0,0 %)	0 / 0 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 1 (0,0 %)	0 / 1 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	0 / 22 (0,0 %)	1 / 10 (10,0 %)	n.a.	0,948	n.a.	n.a.
	Nein	1 / 19 (5,3 %)	0 / 8 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
ARR = Absolute Risikoreduktion SAF = Safety Set KI = Konfidenzintervall Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 59 Patienten. Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-377: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: **schwere UE**> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	50 / 401 (12,5 %)	15 / 179 (8,4 %)	1,488 [0,859; 2,578] 0,156	0,100	1,557 [0,850; 2,855] 0,152	-4,089 [-9,560; 1,382] 0,143
	≥ 65 Jahre	16 / 136 (11,8 %)	12 / 72 (16,7 %)	0,706 [0,353; 1,410] 0,324		0,667 [0,297; 1,499] 0,327	4,902 [-6,150; 15,954] 0,385
Geschlecht	Männlich	31 / 298 (10,4 %)	13 / 153 (8,5 %)	1,224 [0,660; 2,270] 0,521	0,690	1,250 [0,634; 2,466] 0,519	-1,906 [-7,800; 3,988] 0,526
	Weiblich	35 / 239 (14,6 %)	14 / 98 (14,3 %)	1,025 [0,578; 1,819] 0,932		1,029 [0,527; 2,011] 0,932	-0,359 [-9,277; 8,560] 0,937
Dialysetyp	HD	59 / 498 (11,8 %)	26 / 235 (11,1 %)	1,071 [0,693; 1,654] 0,758	0,330	1,080 [0,662; 1,763] 0,757	-0,784 [-6,001; 4,434] 0,769
	PD	7 / 39 (17,9 %)	1 / 16 (6,3 %)	2,872 [0,384; 21,495] 0,304		3,281 [0,370; 29,120] 0,286	-11,699 [-29,778; 6,380] 0,205
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	33 / 207 (15,9 %)	11 / 103 (10,7 %)	1,493 [0,787; 2,831] 0,220	0,265	1,586 [0,766; 3,284] 0,214	-5,262 [-13,594; 3,069] 0,216
	Nein	33 / 330 (10,0 %)	16 / 148 (10,8 %)	0,925 [0,526; 1,627] 0,787		0,917 [0,488; 1,723] 0,787	0,811 [-5,490; 7,112] 0,801
Region	EU	9 / 119 (7,6 %)	5 / 51 (9,8 %)	0,771 [0,272; 2,189] 0,626	0,678	0,753 [0,239; 2,368] 0,627	2,241 [-7,672; 12,154] 0,658
	US	42 / 261 (16,1 %)	17 / 125 (13,6 %)	1,183 [0,702; 1,993] 0,527		1,218 [0,663; 2,239] 0,525	-2,492 [-10,584; 5,600] 0,546
	ROW	15 / 157 (9,6 %)	5 / 75 (6,7 %)	1,433 [0,541; 3,796] 0,469		1,479 [0,517; 4,234] 0,466	-2,887 [-10,472; 4,697] 0,456

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Rasse	Weiss	53 / 420 (12,6 %)	20 / 187 (10,7 %)	1,180 [0,727; 1,916] 0,504	0,867	1,206 [0,699; 2,082] 0,502	-1,924 [-7,713; 3,865] 0,515
	Schwarz	11 / 100 (11,0 %)	7 / 57 (12,3 %)	0,896 [0,368; 2,181] 0,808		0,883 [0,322; 2,421] 0,809	1,281 [-9,901; 12,462] 0,822
	Andere	2 / 17 (11,8 %)	0 / 7 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	11 / 69 (15,9 %)	2 / 27 (7,4 %)	2,152 [0,510; 9,079] 0,297	0,341	2,371 [0,489; 11,486] 0,284	-8,535 [-22,468; 5,399] 0,230
	Nicht-Hispanisch o. Latino	55 / 468 (11,8 %)	25 / 224 (11,2 %)	1,053 [0,675; 1,643] 0,820		1,060 [0,642; 1,751] 0,820	-0,591 [-5,957; 4,774] 0,829
Begleit-medikation	Ja	44 / 290 (15,2 %)	22 / 140 (15,7 %)	0,966 [0,603; 1,545] 0,884	0,186	0,959 [0,550; 1,674] 0,884	0,542 [-7,409; 8,493] 0,894
	Nein	22 / 247 (8,9 %)	5 / 111 (4,5 %)	1,977 [0,769; 5,087] 0,157		2,073 [0,764; 5,624] 0,152	-4,402 [-9,828; 1,024] 0,112

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar

vs. = versus

RR = relatives Risiko

OR = Odds Ratio

ARR = Absolute Risikoreduktion

SAF = Safety Set

KI = Konfidenzintervall

Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 788 Patienten.

Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-378: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: **schwere UE**> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	63 / 401 (15,7 %)	25 / 179 (14,0 %)	1,125 [0,733; 1,727] 0,590	0,057	1,148 [0,696; 1,895] 0,589	-1,744 [-8,454; 4,966] 0,610
	≥ 65 Jahre	25 / 136 (18,4 %)	22 / 72 (30,6 %)	0,602 [0,366; 0,989] 0,045		0,512 [0,264; 0,993] 0,048	12,173 [-2,488; 26,834] 0,104
Geschlecht	Männlich	44 / 298 (14,8 %)	25 / 153 (16,3 %)	0,904 [0,576; 1,418] 0,659	0,747	0,887 [0,520; 1,514] 0,660	1,575 [-6,175; 9,325] 0,690
	Weiblich	44 / 239 (18,4 %)	22 / 98 (22,4 %)	0,820 [0,521; 1,292] 0,392		0,779 [0,438; 1,387] 0,397	4,039 [-6,805; 14,883] 0,465
Dialysetyp	HD	79 / 498 (15,9 %)	45 / 235 (19,1 %)	0,828 [0,595; 1,154] 0,266	0,265	0,796 [0,531; 1,193] 0,269	3,285 [-3,313; 9,884] 0,329
	PD	9 / 39 (23,1 %)	2 / 16 (12,5 %)	1,846 [0,447; 7,618] 0,397		2,100 [0,400; 11,026] 0,381	-10,577 [-33,543; 12,389] 0,367
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	45 / 207 (21,7 %)	23 / 103 (22,3 %)	0,974 [0,625; 1,517] 0,906	0,580	0,966 [0,547; 1,707] 0,906	0,591 [-10,528; 11,710] 0,917
	Nein	43 / 330 (13,0 %)	24 / 148 (16,2 %)	0,804 [0,507; 1,273] 0,352		0,774 [0,450; 1,331] 0,354	3,186 [-4,381; 10,753] 0,409
Region	EU	14 / 119 11,8 %)	7 / 51 (13,7 %)	0,857 [0,368; 1,997] 0,721	0,832	0,838 [0,317; 2,218] 0,722	1,961 [-9,929; 13,850] 0,747
	US	54 / 261 20,7 %)	31 / 125 (24,8 %)	0,834 [0,567; 1,228] 0,358		0,791 [0,478; 1,310] 0,362	4,110 [-6,218; 14,438] 0,435
	ROW	20 / 157 12,7 %)	9 / 75 (12,0 %)	1,062 [0,508; 2,218] 0,874		1,071 [0,462; 2,479] 0,874	-0,739 [-10,363; 8,886] 0,880

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Rasse	Weiss	71 / 420 (16,9 %)	33 / 187 (17,6 %)	0,958 [0,658; 1,394] 0,822	0,505	0,949 [0,603; 1,495] 0,823	0,742 [-6,449; 7,933] 0,840
	Schwarz	14 / 100 (14,0 %)	13 / 57 (22,8 %)	0,614 [0,311; 1,213] 0,160		0,551 [0,238; 1,273] 0,163	8,807 [-5,597; 23,211] 0,231
	Andere	3 / 17 (17,6 %)	1 / 7 (14,3 %)	1,235 [0,154; 9,937] 0,843		1,286 [0,110; 15,003] 0,841	-3,361 [-37,752; 31,030] 0,848
Begleit-medikation	Ja	74 / 407 (18,2 %)	41 / 202 (20,3 %)	0,896 [0,636; 1,261] 0,529	0,987	0,873 [0,570; 1,335] 0,530	2,115 [-5,352; 9,582] 0,579
	Nein	14 / 130 (10,8 %)	6 / 49 (12,2 %)	0,879 [0,358; 2,159] 0,779		0,865 [0,312; 2,395] 0,780	1,476 [-9,830; 12,781] 0,798

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar

vs. = versus

RR = relatives Risiko

OR = Odds Ratio

ARR = Absolute Risikoreduktion

SAF = Safety Set

Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 788 Patienten.

Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

4.3.1.3.4.4.5 <Endpunkt Patienten mit metabolischer Azidose> – RCT

Tabelle 4-379: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit metabolischer Azidose> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	0 / 26 (0,0 %)	0 / 12 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	≥ 65 Jahre	0 / 15 (0,0 %)	0 / 6 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	0 / 25 (0,0 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Weiblich	0 / 16 (0,0 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Region	EU	0 / 35 (0,0 %)	0 / 14 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	US	0 / 6 (0,0 %)	0 / 4 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	0 / 39 (0,0 %)	0 / 17 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Schwarz	0 / 1 (0,0 %)	0 / 0 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 1 (0,0 %)	0 / 1 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	0 / 22 (0,0 %)	0 / 10 (0,0 %)	n.a.	n.a	n.a.	n.a.
	Nein	0 / 19 (0,0 %)	0 / 8 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
SAF = Safety Set KI = Konfidenzintervall Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 59 Patienten. Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-380: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit metabolischer Azidose> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	1 / 401 (0,2 %)	0 / 179 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	≥ 65 Jahre	0 / 136 (0,0 %)	0 / 72 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	0 / 298 (0,0 %)	0 / 153 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Weiblich	1 / 239 (0,4 %)	0 / 98 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Dialysetyp	HD	1 / 498 (0,2 %)	0 / 235 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	PD	0 / 39 (0,0 %)	0 / 16 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	1 / 207 (0,5 %)	0 / 103 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Nein	0 / 330 (0,0 %)	0 / 148 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Region	EU	1 / 119 (0,8 %)	0 / 51 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	US	0 / 261 (0,0 %)	0 / 125 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	ROW	0 / 157 (0,0 %)	0 / 75 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	1 / 420 (0,2 %)	0 / 187 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Schwarz	0 / 100 (0,0 %)	0 / 57 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 17 (0,0 %)	0 / 7 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	0 / 69 (0,0 %)	0 / 27 (0,0 %)	n.a.	0,981	n.a.	n.a.
	Nicht-Hispanisch	1 / 468 (0,2 %)	0 / 224 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
	o. Latino						
Begleit-medikation	Ja	0 / 247 (0,0 %)	0 / 111 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Nein	1 / 290 (0,3 %)	0 / 140 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 788 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-381: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit metabolischer Azidose> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	1 / 401 (0,2 %)	0 / 179 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	≥ 65 Jahre	0 / 136 (0,0 %)	0 / 72 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	0 / 298 (0,0 %)	0 / 153 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Weiblich	1 / 239 (0,4 %)	0 / 98 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Dialysetyp	HD	1 / 498 (0,2 %)	0 / 235 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	PD	0 / 39 (0,0 %)	0 / 16 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	1 / 207 (0,5 %)	0 / 103 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Nein	0 / 330 (0,0 %)	0 / 148 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Region	EU	1 / 119 (0,8 %)	0 / 51 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	US	0 / 261 (0,0 %)	0 / 125 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	ROW	0 / 157 (0,0 %)	0 / 75 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	1 / 420 (0,2 %)	0 / 187 (0,0 %)	n.a.	n.a	n.a.	n.a.
	Schwarz	0 / 100 (0,0 %)	0 / 57 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 17 (0,0 %)	0 / 7 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	1 / 407 (0,2 %)	0 / 202 (0,0 %)	n.a.	n.a	n.a.	n.a.
	Nein	0 / 130 (0,0 %)	0 / 49 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten							

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar vs. = versus RR = relatives Risiko OR = Odds Ratio ARR = Absolute Risikoreduktion SAF = Safety Set KI = Konfidenzintervall Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 788 Patienten. Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

4.3.1.3.4.4.6 <Endpunkt Patienten mit Hyperphosphatämie> – RCT

Tabelle 4-382: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hyperphosphatämie> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	2 / 26 (7,7 %)	1 / 12 (8,3 %)	0,923 [0,092; 9,216] 0,946	n.a.	0,917 [0,075; 11,215] 0,946	0,641 [-18,863; 20,145] 0,949
	≥ 65 Jahre	0 / 15 (0,0 %)	0 / 6 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	2 / 25 (8,0 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.	0,959	n.a.	n.a.
	Weiblich	0 / 16 (0,0 %)	1 / 9 (11,1 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Region	EU	2 / 35 (5,7 %)	1 / 14 (7,1 %)	0,800 [0,079; 8,133] 0,850	n.a.	0,788 [0,066; 9,453] 0,851	1,429 [-14,656; 17,513] 0,862
	US	0 / 6 (0,0 %)	0 / 4 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	2 / 39 (5,1 %)	1 / 17 (5,9 %)	0,872 [0,085; 8,977] 0,908	n.a.	0,865 [0,073; 10,236] 0,908	0,754 [-12,790; 14,298] 0,913
	Schwarz	0 / 1 (0,0 %)	0 / 0 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 1 (0,0 %)	0 / 1 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	2 / 22 (9,1 %)	1 / 10 (10,0 %)	0,909 [0,093; 8,898] 0,935	n.a.	0,900 [0,072; 11,254] 0,935	0,909 [-22,391; 24,209] 0,939
	Nein	0 / 19 (0,0 %)	0 / 8 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar

Hyperphosphatämie: Definition auf der Basis der „preferred terms" unter Verwendung von adaptierten SMQ Gruppen

In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 59 Patienten.							
vs. = versus							
RR = relatives Risiko							
OR = Odds Ratio							
ARR = Absolute Risikoreduktion							
SAF = Safety Set							
KI = Konfidenzintervall							
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-383: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hyperphosphatämie> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	72 / 401 (18,0 %)	24 / 179 (13,4 %)	1,339 [0,874; 2,053] 0,180	0,265	1,413 [0,857; 2,330] 0,175	-4,547 [-11,328; 2,233] 0,189
	≥ 65 Jahre	16 / 136 (11,8 %)	3 / 72 (4,2 %)	2,824 [0,851; 9,370] 0,090		3,067 [0,863; 10,900] 0,083	-7,598 [-15,045; -0,151] 0,046
Geschlecht	Männlich	56 / 298 (18,8 %)	16 / 153 (10,5 %)	1,797 [1,068; 3,023] 0,027	0,314	1,981 [1,094; 3,588] 0,024	-8,334 [-15,439; -1,229] 0,021
	Weiblich	32 / 239 (13,4 %)	11 / 98 (11,2 %)	1,193 [0,627; 2,270] 0,591		1,223 [0,590; 2,536] 0,589	-2,165 [-10,259; 5,930] 0,600
Dialysetyp	HD	85 / 498 (17,1 %)	25 / 235 (10,6 %)	1,604 [1,056; 2,437] 0,027	0,275	1,729 [1,074; 2,782] 0,024	-6,430 [-11,958; -0,902] 0,023
	PD	3 / 39 (7,7 %)	2 / 16 (12,5 %)	0,615 [0,113; 3,342] 0,574		0,583 [0,088; 3,872] 0,577	4,808 [-14,580; 24,195] 0,627
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	26 / 207 (12,6 %)	5 / 103 (4,9 %)	2,587 [1,023; 6,541] 0,045	0,188	2,815 [1,048; 7,563] 0,040	-7,706 [-14,141; -1,271] 0,019
	Nein	62 / 330 (18,8 %)	22 / 148 (14,9 %)	1,264 [0,809; 1,974 0,303		1,325 [0,780; 2,252] 0,298	-3,923 [-11,698; 3,852] 0,323
Region	EU	11 / 119 (9,2 %)	4 / 51 (7,8 %)	1,179 [0,394; 3,528] 0,769	0,741	1,197 [0,362; 3,952] 0,768	-1,401 [-10,830; 8,029] 0,771
	US	45 / 261 (17,2 %)	12 / 125 (9,6 %)	1,796 [0,986; 3,273] 0,056		1,962 [0,998; 3,858] 0,051	-7,641 [-15,049; -0,233] 0,043
	ROW	32 / 157 (20,4 %)	11 / 75 (14,7 %)	1,390 [0,742; 2,602] 0,304		1,489 [0,705; 3,148] 0,297	-5,715 [-16,896; 5,465] 0,316

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Rasse	Weiss	71 / 420 (16,9 %)	21 / 187 (11,2 %)	1,505 [0,955; 2,373] 0,078	0,980	1,608 [0,955; 2,707] 0,074	-5,675 [-11,882; 0,533] 0,073
	Schwarz	14 / 100 (14,0 %)	5 / 57 (8,8 %)	1,596 [0,606; 4,201] 0,344		1,693 [0,576; 4,973] 0,338	-5,228 [-15,853; 5,397] 0,335
	Andere	3 / 17 (17,6 %)	1 / 7 (14,3 %)	1,235 [0,154; 9,937] 0,843		1,286 [0,110; 15,003] 0,841	-3,361 [-37,752; 31,030] 0,848
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	17 / 69 (24,6 %)	2 / 27 (7,4 %)	3,326 [0,824; 13,434] 0,092	0,201	4,087 [0,875; 19,078] 0,073	-17,230 [-32,804; -1,656] 0,030
	Nicht-Hispanisch o. Latino	71 / 468 (15,2 %)	25 / 224 (11,2 %)	1,359 [0,887; 2,084] 0,159		1,424 [0,875; 2,316] 0,155	-4,010 [-9,631; 1,611] 0,162
Begleit-medikation	Ja	47 / 290 (16,2 %)	15 / 140 (10,7 %)	1,513 [0,877; 2,609] 0,137	0,969	1,612 [0,867; 2,996] 0,131	-5,493 [-12,625; 1,640] 0,131
	Nein	41 / 247 (16,6 %)	12 / 111 (10,8 %)	1,535 [0,840; 2,806] 0,163		1,642 [0,826; 3,262] 0,157	-5,788 [-13,740; 2,163] 0,154

Hyperphosphatämie: Definition auf der Basis der „preferred terms” unter Verwendung von adaptierten SMQ Gruppen
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 788 Patienten.							
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-384: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hyperphosphatämie> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	94 / 401 (23,4 %)	37 / 179 (20,7 %)	1,134 [0,810; 1,589] 0,465	0,333	1,175 [0,765; 1,805] 0,461	-2,771 [-10,945; 5,403] 0,506
	≥ 65 Jahre	18 / 136 (13,2 %)	5 / 72 (6,9 %)	1,906 [0,738; 4,922] 0,183		2,044 [0,726; 5,755] 0,176	-6,291 [-14,918; 2,337] 0,153
Geschlecht	Männlich	69 / 298 (23,2 %)	22 / 153 (14,4 %)	1,610 [1,039; 2,497] 0,033	0,067	1,794 [1,061; 3,035] 0,029	-8,775 [-16,896; -0,654] 0,034
	Weiblich	43 / 239 (18,0 %)	20 / 98 (20,4 %)	0,882 [0,548; 1,418] 0,603		0,856 [0,473; 1,546] 0,606	2,417 [-8,020; 12,853] 0,650
Dialysetyp	HD	107 / 498 (21,5 %)	40 / 235 (17,0 %)	1,262 [0,909; 1,753] 0,165	0,778	1,334 [0,893; 1,994] 0,160	-4,465 [-11,128; 2,199] 0,189
	PD	5 / 39 (12,8 %)	2 / 16 (12,5 %)	1,026 [0,221; 4,751] 0,974		1,029 [0,178; 5,947] 0,974	-0,321 [-20,970; 20,329] 0,976
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	32 / 207 (15,5 %)	10 / 103 (9,7 %)	1,592 [0,815; 3,110] 0,173	0,397	1,701 [0,801; 3,612] 0,167	-5,750 [-13,806; 2,306] 0,162
	Nein	80 / 330 (24,2 %)	32 / 148 (21,6 %)	1,121 [0,781; 1,609] 0,535		1,160 [0,728; 1,847] 0,532	-2,621 [-11,805; 6,563] 0,576
Region	EU	16 / 119 (13,4 %)	7 / 51 (13,7 %)	0,980 [0,429; 2,236] 0,961	0,740	0,976 [0,375; 2,539] 0,961	0,280 [-11,835; 12,396] 0,964
	US	53 / 261 (20,3 %)	18 / 125 (14,4 %)	1,410 [0,864; 2,303] 0,169		1,515 [0,845; 2,714] 0,163	-5,907 [-14,517; 2,704] 0,179
	ROW	43 / 157 (27,4 %)	17 / 75 (22,7 %)	1,208 [0,741; 1,971] 0,449		1,287 [0,676; 2,451] 0,443	-4,722 [-18,254; 8,810] 0,494

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Rasse	Weiss	91 / 420 (21,7 %)	34 / 187 (18,2 %)	1,192 [0,836; 1,698] 0,332	0,914	1,245 [0,803; 1,929] 0,328	-3,485 [-11,046; 4,076] 0,366
	Schwarz	17 / 100 (17,0 %)	7 / 57 (12,3 %)	1,384 [0,611; 3,136] 0,436		1,463 [0,567; 3,774] 0,431	-4,719 [-16,888; 7,449] 0,447
	Andere	4 / 17 (23,5 %)	1 / 7 (14,3 %)	1,647 [0,221; 12,253] 0,626		1,846 [0,168; 20,255] 0,616	-9,244 [-45,516; 27,028] 0,617
Begleit-medikation	Ja	75 / 407 (18,4 %)	32 / 202 (15,8 %)	1,163 [0,797; 1,697] 0,433	0,581	1,200 [0,763; 1,888] 0,430	-2,586 [-9,479; 4,307] 0,462
	Nein	37 / 130 (28,5 %)	10 / 49 (20,4 %)	1,395 [0,753; 2,583] 0,290		1,552 [0,703; 3,427] 0,277	-8,053 [-23,677; 7,570] 0,312

Hyperphosphatämie: Definition auf der Basis der „preferred terms" unter Verwendung von adaptierten SMQ Gruppen
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 788 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-385: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hyperphosphatämie**> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	2 / 26 (7,7 %)	1 / 12 (8,3 %)	0,923 [0,092; 9,216] 0,946	n.a.	0,917 [0,075; 11,215] 0,946	0,641 [-18,863; 20,145] 0,949
	≥ 65 Jahre	0 / 15 (0,0 %)	0 / 6 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	2 / 25 (8,0 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.	0,959	n.a.	n.a.
	Weiblich	0 / 16 (0,0 %)	1 / 9 (11,1 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Region	EU	2 / 35 (5,7 %)	1 / 14 (7,1 %)	0,800 [0,079; 8,133] 0,850	n.a.	0,788 [0,066; 9,453] 0,851	1,429 [-14,656; 17,513] 0,862
	US	0 / 6 (0,0 %)	0 / 4 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	2 / 39 (5,1 %)	1 / 17 (5,9 %)	0,872 [0,085; 8,977] 0,908	n.a.	0,865 [0,073; 10,236] 0,908	0,754 [-12,790; 14,298] 0,913
	Schwarz	0 / 1 (0,0 %)	0 / 0 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 1 (0,0 %)	0 / 1 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	2 / 22 (9,1 %)	1 / 10 (10,0 %)	0,909 [0,093; 8,898] 0,935	n.a.	0,900 [0,072; 11,254] 0,935	0,909 [-22,391; 24,209] 0,939
	Nein	0 / 19 (0,0 %)	0 / 8 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

**Hyperphosphatämie basierend auf bestimmten Laborkriterien während der Behandlungszeit.
In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
vs. = versus RR = relatives Risiko OR = Odds Ratio ARR = Absolute Risikoreduktion SAF = Safety Set KI = Konfidenzintervall Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 59 Patienten. Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-386: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hyperphosphatämie**> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	223 / 401 (55,6 %)	77 / 179 (43,0 %)	1,293 [1,069; 1,563] 0,008	0,219	1,660 [1,163; 2,368] 0,005	-12,594 [-24,660; -0,528] 0,041
	≥ 65 Jahre	56 / 136 (41,2 %)	15 / 72 (20,8 %)	1,976 [1,207; 3,236] 0,007		2,660 [1,370; 5,164] 0,004	-20,343 [-35,425; -5,261] 0,008
Geschlecht	Männlich	155 / 298 (52,0 %)	53 / 153 (34,6 %)	1,502 [1,177; 1,915] 0,001	0,478	2,045 [1,367; 3,061] <0,001	-17,373 [-29,784; -4,962] 0,006
	Weiblich	124 / 239 (51,9 %)	39 / 98 (39,8 %)	1,304 [0,993; 1,712] 0,056		1,631 [1,012; 2,630] 0,045	-12,087 [-27,559; 3,385] 0,126
Dialysetyp	HD	264 / 498 (53,0 %)	88 / 235 (37,4 %)	1,416 [1,177; 1,703] <0,001	0,994	1,885 [1,372; 2,589] <0,001	-15,565 [-25,670; -5,461] 0,003
	PD	15 / 39 (38,5 %)	4 / 16 (25,0 %)	1,538 [0,603; 3,926] 0,368		1,875 [0,510; 6,898] 0,344	-13,462 [-44,752; 17,829] 0,399
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	102 / 207 (49,3 %)	31 / 103 (30,1 %)	1,637 [1,183; 2,266] 0,003	0,336	2,256 [1,366; 3,726] 0,001	-19,178 [-33,450; -4,906] 0,008
	Nein	177 / 330 (53,6 %)	61 / 148 (41,2 %)	1,301 [1,048; 1,617] 0,017		1,650 [1,114; 2,443] 0,012	-12,420 [-25,436; 0,596] 0,061
Region	EU	77 / 119 (64,7 %)	22 / 51 (43,1 %)	1,500 [1,066; 2,111] 0,020	0,170	2,417 [1,237; 4,721] 0,010	-21,569 [-44,673; 1,535] 0,067
	US	128 / 261 (49,0 %)	38 / 125 (30,4 %)	1,613 [1,204; 2,162] 0,001		2,203 [1,402; 3,462] <0,001	-18,642 [-31,511; -5,773] 0,005
	ROW	74 / 157 (47,1 %)	32 / 75 (42,7 %)	1,105 [0,810; 1,507] 0,529		1,198 [0,688; 2,086] 0,523	-4,467 [-22,739; 13,805] 0,632
Rasse	Weiss	225 / 420 (53,6 %)	77 / 187	1,301 [1,073;	0,316	1,648 [1,163;	-12,395 [-23,953; -

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
			(41,2 %)	1,578] 0,008		2,336] 0,005	0,837] 0,036
	Schwarz	45 / 100 (45,0 %)	14 / 57 (24,6 %)	1,832 [1,107; 3,033] 0,019		2,513 [1,223; 5,165] 0,012	-20,439 [-38,834; -2,043] 0,029
	Andere	9 / 17 (52,9 %)	1 / 7 (14,3 %)	3,706 [0,572; 24,023] 0,170		6,750 [0,662; 68,779] 0,107	-38,655 [-83,156; 5,845] 0,089
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	38 / 69 (55,1 %)	10 / 27 (37,0 %)	1,487 [0,870; 2,541] 0,147	0,800	2,084 [0,836; 5,197] 0,115	-18,035 [-46,907; 10,836] 0,221
	Nicht-Hispanisch o. Latino	241 / 468 (51,5 %)	82/ 224 (36,6 %)	1,407 [1,159; 1,707] <0,001		1,839 [1,326; 2,549] <0,001	-14,889 [-25,138;-4,639] 0,004
Begleit-medikation	Ja	149 / 290 (51,4 %)	43 / 140 (30,7 %)	1,673 [1,273; 2,198] <0,001	0,095	2,384 [1,556; 3,652] <0,001	-20,665 [-33,007; -8,323] 0,001
	Nein	130 / 247 (52,6 %)	49 / 111 (44,1 %)	1,192 [0,938; 1,516] 0,152		1,406 [0,896; 2,205] 0,138	-8,487 [-23,805; 6,830] 0,277

**Hyperphosphatämie basierend auf bestimmten Laborkriterien zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen Studienbeginn und Studienende.

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar

vs. = versus

RR = relatives Risiko

OR = Odds Ratio

ARR = Absolute Risikoreduktion

SAF = Safety Set

KI = Konfidenzintervall

Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 788 Patienten.

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-387: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hyperphosphatämie**> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	229 / 401 (57,1 %)	81 / 179 (45,3 %)	1,262 [1,052; 1,514] 0,012	0,268	1,611 [1,130; 2,296] 0,008	-11,856 [-24,177; 0,466] 0,059
	≥ 65 Jahre	56 / 136 (41,2 %)	16 / 72 (22,2 %)	1,853 [1,151; 2,984] 0,011		2,450 [1,276; 4,703] 0,007	-18,954 [-34,280; -3,629] 0,015
Geschlecht	Männlich	158 / 298 (53,0 %)	54 / 153 (35,3 %)	1,502 [1,182; 1,909] < 0,001	0,262	2,069 [1,384; 3,093] < 0,001	-17,726 [-30,254; -5,198] 0,006
	Weiblich	127 / 239 (53,1 %)	43 / 98 (43,9 %)	1,211 [0,940; 1,561] 0,139		1,450 [0,904; 2,328] 0,123	-9,261 [-25,304; 6,783] 0,258
Dialysetyp	HD	270 / 498 (54,2 %)	93 / 235 (39,6 %)	1,370 [1,147; 1,636] < 0,001	0,958	1,808 [1,319; 2,478] < 0,001	-14,642 [-24,963; -4,322] 0,005
	PD	15 / 39 (38,5 %)	4 / 16 (25,0 %)	1,538 [0,603; 3,926] 0,368		1,875 [0,510; 6,898] 0,344	-13,462 [-44,752; 17,829] 0,399
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	104 / 207 (50,2 %)	33 / 103 (32,0 %)	1,568 [1,148; 2,143] 0,005	0,360	2,142 [1,305; 3,515] 0,003	-18,203 [-32,788; -3,618] 0,014
	Nein	181 / 330 (54,8 %)	64 / 148 (43,2 %)	1,268 [1,029; 1,563] 0,026		1,594 [1,079; 2,357] 0,019	-11,605 [-24,875; 1,665] 0,087
Region	EU	77 / 119 (64,7 %)	23 / 51 (45,1 %)	1,435 [1,031; 1,997] 0,032	0,228	2,232 [1,145; 4,351] 0,018	-19,608 [-43,029; 3,814] 0,101
	US	132 / 261 (50,6 %)	41 / 12532,8 %)	1,542 [1,168; 2,036] 0,002		2,096 [1,343; 3,272] 0,001	-17,775 [-31,012; -4,537] 0,008
	ROW	76 / 157 (48,4 %)	33 / 75 (44,0 %)	1,100 [0,813; 1,488] 0,536		1,194 [0,687; 2,076] 0,529	-4,408 [-22,950; 14,134] 0,641
Rasse	Weiss	229 / 420 (54,5 %)	81 / 187	1,259 [1,045;	0,271	1,569 [1,109;	-11,208 [-22,992;

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
			(43,3 %)	1,516] 0,015		2,220] 0,011	0,575] 0,062
	Schwarz	47 / 100 (47,0 %)	15 / 57 (26,3 %)	1,786 [1,103; 2,891] 0,018		2,483 [1,223; 5,042] 0,012	-20,684 [-39,602; -1,766] 0,032
	Andere	9 / 17 (52,9 %)	1 / 7 (14,3 %)	3,706 [0,572; 24,023] 0,170		6,750 [0,662; 68,779] 0,107	-38,655 [-83,156; 5,845] 0,089
Begleit-medikation	Ja	207 / 407 (50,9 %)	69 / 202 (34,2 %)	1,489 [1,202; 1,844] <0,001	0,135	1,995 [1,406; 2,830] <0,001	-16,702 [-27,330; -6,073] 0,002
	Nein	78 / 130 (60,0 %)	28 / 49 (57,1 %)	1,050 [0,793; 1,390] 0,733		1,125 [0,578; 2,189] 0,729	-2,857 [-27,863; 22,148] 0,823

**Hyperphosphatämie basierend auf bestimmten Laborkriterien zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen Studienbeginn und Studienende.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 788 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-388: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit anhaltender Hyperphosphatämie***> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	58 / 401 (14,5 %)	19 / 179 (10,6 %)	1,363 [0,837; 2,218] 0,213	0,354	1,424 [0,821; 2,471] 0,209	-3,849 [-9,902; 2,203] 0,213
	≥ 65 Jahre	11 / 136 (8,1 %)	2 / 72 (2,8 %)	2,912 [0,663; 12,782] 0,157		3,080 [0,664; 14,292] 0,151	-5,310 [-11,448; 0,827] 0,090
Geschlecht	Männlich	39 / 298 (13,1 %)	14 / 153 (9,2 %)	1,430 [0,802; 2,551] 0,226	0,686	1,495 [0,785; 2,848] 0,221	-3,937 [-10,249; 2,375] 0,222
	Weiblich	30 / 239 (12,6 %)	7 / 98 (7,1 %)	1,757 [0,799; 3,866] 0,161		1,866 [0,791; 4,404] 0,155	-5,409 [-12,350; 1,531] 0,127
Dialysetyp	HD	66 / 498 (13,3 %)	21 / 235 (8,9 %)	1,483 [0,931; 2,363] 0,097	0,971	1,557 [0,928; 2,613] 0,094	-4,317 [-9,300; 0,666] 0,090
	PD	3 / 39 (7,7 %)	0 / 16 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	19 / 207 (9,2 %)	4 / 103 (3,9 %)	2,364 [0,825; 6,768] 0,109	0,350	2,501 [0,828; 7,555] 0,104	-5,295 [-10,909; 0,319] 0,065
	Nein	50 / 330 (15,2 %)	17 / 148 (11,5 %)	1,319 [0,788; 2,208] 0,292		1,376 [0,764; 2,478] 0,287	-3,665 [-10,554; 3,223] 0,297
Region	EU	18 / 119 (15,1 %)	3 / 51 (5,9 %)	2,571 [0,792; 8,347] 0,116	0,498	2,851 [0,801; 10,150] 0,106	-9,244 [-18,894; 0,407] 0,060
	US	27 / 261 (10,3 %)	8 / 125 (6,4 %)	1,616 [0,756; 3,455] 0,215		1,687 [0,744; 3,830] 0,211	-3,945 [-9,852; 1,962] 0,191
	ROW	24 / 157 (15,3 %)	10 / 75 (13,3 %)	1,146 [0,578; 2,273] 0,695		1,173 [0,530; 2,598] 0,694	-1,953 [-12,234; 8,328] 0,710
Rasse	Weiss	57 / 420 (13,6 %)	17 / 187 (9,1 %)	1,493 [0,893;	0,966	1,570 [0,887;	-4,481 [-10,056;

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
				2,495] 0,126		2,781] 0,122	1,095] 0,115
	Schwarz	9 / 100 (9,0 %)	4 / 57 (7,0 %)	1,282 [0,413; 3,978] 0,667		1,310 [0,385; 4,463] 0,665	-1,982 [-11,031; 7,066] 0,668
	Andere	3 / 17 (17,6 %)	0 / 7 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	8 / 69 (11,6 %)	1 / 27 (3,7 %)	3,130 [0,411; 23,852] 0,271	0,474	3,410 [0,406; 28,663] 0,259	-7,890 [-18,718; 2,937] 0,153
	Nicht-Hispanisch o. Latino	61 / 468 (13,0 %)	20 / 224 (8,9 %)	1,460 [0,904; 2,357] 0,122		1,529 [0,898; 2,603] 0,118	-4,106 [-9,206; 0,994] 0,115
Begleit-medikation	Ja	32 / 290 (11,0 %)	9 / 140 (6,4 %)	1,716 [0,843; 3,496] 0,137	0,682	1,805 [0,837; 3,895] 0,132	-4,606 [-10,285; 1,074] 0,112
	Nein	37 / 247 (15,0 %)	12 / 111 (10,8 %)	1,386 [0,752; 2,554] 0,296		1,454 [0,726; 2,908] 0,291	-4,169 [-11,961; 3,623] 0,294

******* Anhaltende Hypo-/Hyperphosphatämie; Hyperkalzämie: wenn zwei aufeinanderfolgende Proben die Kriterien erfüllten und mindestens 6 Tage zwischen den beiden Proben lagen.

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar

vs. = versus

RR = relatives Risiko

OR = Odds Ratio

ARR = Absolute Risikoreduktion

SAF = Safety Set

KI = Konfidenzintervall

Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 788 Patienten.

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-389: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit anhaltender Hyperphosphatämie***> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	66 / 401 (16,5 %)	23 / 179 (12,8 %)	1,281 [0,824; 1,990] 0,271	0,563	1,336 [0,801; 2,228] 0,266	-3,610 [-10,193; 2,974] 0,283
	≥ 65 Jahre	11 / 136 (8,1 %)	3 / 72 (4,2 %)	1,941 [0,559; 6,736] 0,296		2,024 [0,546; 7,501] 0,291	-3,922 [-10,635; 2,792] 0,252
Geschlecht	Männlich	45 / 298 (15,1 %)	16 / 153 (10,5 %)	1,444 [0,845; 2,468] 0,179	0,819	1,523 [0,830; 2,795] 0,175	-4,643 [-11,405; 2,119] 0,178
	Weiblich	32 / 239 (13,4 %)	10 / 98 (10,2 %)	1,312 [0,671; 2,564] 0,427		1,360 [0,641; 2,887] 0,423	-3,185 [-11,028; 4,658] 0,426
Dialysetyp	HD	73 / 498 (14,7 %)	26 / 235 (11,1 %)	1,325 [0,871; 2,016] 0,189	0,979	1,381 [0,857; 2,225] 0,185	-3,595 [-9,016; 1,827] 0,194
	PD	4 / 39 (10,3 %)	0 / 16 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	20 / 207 (9,7 %)	5 / 103 (4,9 %)	1,990 [0,769; 5,152] 0,156	0,386	2,096 [0,763; 5,755] 0,151	-4,807 [-10,810; 1,195] 0,116
	Nein	57 / 330 (17,3 %)	21 / 148 (14,2 %)	1,217 [0,768; 1,931] 0,403		1,263 [0,734; 2,173] 0,400	-3,084 [-10,629; 4,462] 0,423
Region	EU	19 / 119 (16,0 %)	3 / 51 (5,9 %)	2,714 [0,840; 8,768] 0,095	0,379	3,040 [0,858; 10,775] 0,085	-10,084 [-19,874; -0,294] 0,044
	US	29 / 261 (11,1 %)	10 / 1258,0 %)	1,389 [0,699; 2,759] 0,348		1,437 [0,677; 3,051] 0,345	-3,111 [-9,509; 3,287] 0,341
	ROW	29 / 157 (18,5 %)	13 / 75 (17,3 %)	1,066 [0,589; 1,929] 0,834		1,081 [0,525; 2,222] 0,833	-1,138 [-12,713; 10,437] 0,847
Rasse	Weiss	64 / 420 (15,2 %)	20 / 187 (10,7 %)	1,425 [0,889;	0,749	1,501 [0,879;	-4,543 [-10,535;

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
				2,283] 0,141		2,562] 0,136	1,449] 0,137
	Schwarz	10 / 100 (10,0 %)	6 / 57 (10,5 %)	0,950 [0,364; 2,477] 0,916		0,944 [0,324; 2,750] 0,917	0,526 [-9,931; 10,984] 0,921
	Andere	3 / 17 (17,6 %)	0 / 7 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	50 / 407 (12,3 %)	19 / 202 (9,4 %)	1,306 [0,792; 2,155] 0,296	0,777	1,349 [0,772; 2,356] 0,293	-2,879 [-8,309; 2,551] 0,299
	Nein	27 / 130 (20,8 %)	7 / 49 (14,3 %)	1,454 [0,677; 3,120] 0,337		1,573 [0,636; 3,890] 0,327	-6,484 [-19,650; 6,683] 0,334

*** Anhaltende Hypo-/Hyperphosphatämie; Hyperkalzämie: wenn zwei aufeinanderfolgende Proben die Kriterien erfüllten und mindestens 6 Tage zwischen den beiden Proben lagen.

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar

vs. = versus

RR = relatives Risiko

OR = Odds Ratio

ARR = Absolute Risikoreduktion

SAF = Safety Set

KI = Konfidenzintervall

Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 788 Patienten.

Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

4.3.1.3.4.4.7 <Endpunkt Patienten mit Hypophosphatämie> – RCT

Tabelle 4-390: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hypophosphatämie> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	3 / 26 (11,5 %)	1 / 12 (8,3 %)	1,385 [0,160; 11,974] 0,767	0,937	1,435 [0,134; 15,417] 0,766	-3,205 [-24,116; 17,705] 0,764
	≥ 65 Jahre	3 / 15 (20,0 %)	1 / 6 (0,0 %)	1,200 [0,154; 9,374] 0,862		1,250 [0,103; 15,108] 0,861	-3,333 [-43,073; 36,407] 0,869
Geschlecht	Männlich	2 / 25 (8,0 %)	1 / 9 (11,1 %)	0,720 [0,074; 7,013] 0,777	0,447	0,696 [0,055; 8,748] 0,779	3,111 [-21,326; 27,548] 0,803
	Weiblich	4 / 16 (25,0 %)	1 / 9 (11,1 %)	2,250 [0,294; 17,191] 0,434		2,667 [0,250; 28,438] 0,417	-13,889 [-46,668; 18,890] 0,406
Region	EU	6 / 35 (17,1 %)	1 / 14 (7,1 %)	2,400 [0,317; 18,169] 0,397	0,976	2,690 [0,293; 24,660] 0,381	-10,000 [-29,600; 9,600] 0,317
	US	0 / 6 (0,0 %)	1 / 4 (25,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	6 / 39 (15,4 %)	2 / 17 (11,8 %)	1,308 [0,293; 5,834] 0,725	n.a.	1,364 [0,246; 7,560] 0,723	-3,620 [-24,050; 16,810] 0,728
	Schwarz	0 / 1 (0,0 %)	0 / 0 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 1 (0,0 %)	0 / 1 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	3 / 22 (13,6 %)	0 / 10 (0,0 %)	n.a.	0,972	n.a.	n.a.
	Nein	3 / 19 (15,8 %)	2 / 8 (25,0 %)	0,632 [0,129; 3,088] 0,570		0,563 [0,075; 4,242] 0,577	9,211 [-29,773; 48,194] 0,643

Hypophosphatämie: Definition auf der Basis der „preferred terms" unter Verwendung von adaptierten SMQ Gruppen
In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar vs. = versus RR = relatives Risiko OR = Odds Ratio ARR = Absolute Risikoreduktion SAF = Safety Set KI = Konfidenzintervall Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 59 Patienten. Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-391: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hypophosphatämie> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	11 / 401 (2,7 %)	6 / 179 (3,4 %)	0,818 [0,307; 2,178] 0,688	0,843	0,813 [0,296; 2,234] 0,689	0,609 [-2,525; 3,743] 0,703
	≥ 65 Jahre	2 / 136 (1,5 %)	1 / 72 (1,4 %)	1,059 [0,098; 11,479] 0,963		1,060 [0,094; 11,889] 0,963	-0,082 [-3,482; 3,319] 0,962
Geschlecht	Männlich	7 / 298 (2,3 %)	5 / 153 (3,3 %)	0,719 [0,232; 2,227] 0,567	0,588	0,712 [0,222; 2,282] 0,568	0,919 [-2,433; 4,271] 0,591
	Weiblich	6 / 239 (2,5 %)	2 / 98 (2,0 %)	1,230 [0,253; 5,990] 0,798		1,236 [0,245; 6,233] 0,797	-0,470 [-3,939; 2,999] 0,791
Dialysetyp	HD	12 / 498 (2,4 %)	6 / 235 (2,6 %)	0,944 [0,359; 2,484] 0,907	0,570	0,942 [0,349; 2,543] 0,907	0,144 [-2,313; 2,600] 0,909
	PD	1 / 39 (2,6 %)	1 / 16 (6,3 %)	0,410 [0,027; 6,166] 0,519		0,395 [0,023; 6,726] 0,521	3,686 [-9,555; 16,926] 0,585
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	7 / 207 (3,4 %)	2 / 103 (1,9 %)	1,742 [0,368; 8,235] 0,484	0,236	1,767 [0,361; 8,664] 0,483	-1,440 [-5,117; 2,237] 0,443
	Nein	6 / 330 (1,8 %)	5 / 148 (3,4 %)	0,538 [0,167; 1,736] 0,300		0,530 [0,159; 1,764] 0,300	1,560 [-1,739; 4,859] 0,354
Region	EU	2 / 119 (1,7 %)	0 / 51 (0,0 %)	n.a.	0,883	n.a.	n.a.
	US	6 / 261 (2,3 %)	3 / 125 (2,4 %)	0,958 [0,244; 3,767] 0,951		0,957 [0,235; 3,890] 0,951	0,101 [-3,179; 3,381] 0,952
	ROW	5 / 157 (3,2 %)	4 / 75 (5,3 %)	0,597 [0,165; 2,160] 0,432		0,584 [0,152; 2,240] 0,433	2,149 [-3,777; 8,074] 0,477
Rasse	Weiss	10 / 420 (2,4 %)	5 / 187 (2,7 %)	0,890 [0,309;	n.a.	0,888 [0,299;	0,293 [-2,477; 3,062]

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
				2,569] 0,830		2,634] 0,830	0,836
	Schwarz	3 / 100 (3,0 %)	2 / 57 (3,5 %)	0,855 [0,147; 4,967] 0,861		0,851 [0,138; 5,247] 0,862	0,509 [-5,422; 6,439] 0,866
	Andere	0 / 17 (0,0 %)	0 / 7 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	1 / 69 (1,4 %)	1 / 27 (3,7 %)	0,391 [0,025; 6,035] 0,501	0,546	0,382 [0,023; 6,341] 0,502	2,254 [-5,541; 10,050] 0,571
	Nicht-Hispanisch o. Latino	12 / 468 (2,6 %)	6 / 224 (2,7 %)	0,957 [0,364; 2,518] 0,929		0,956 [0,354; 2,581] 0,929	0,114 [-2,474; 2,703] 0,931
Begleit-medikation	Ja	5 / 290 (1,7 %)	2 / 140 (1,4 %)	1,207 [0,237; 6,144] 0,821	0,602	1,211 [0,232; 6,318] 0,821	-0,296 [-2,786; 2,195] 0,816
	Nein	8 / 247 (3,2 %)	5 / 111 (4,5 %)	0,719 [0,241; 2,149] 0,555		0,710 [0,227; 2,220] 0,556	1,266 [-3,276; 5,807] 0,585

Hypophosphatämie: Definition auf der Basis der „preferred terms" unter Verwendung von adaptierten SMQ Gruppen

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar

vs. = versus

RR = relatives Risiko

OR = Odds Ratio

ARR = Absolute Risikoreduktion

SAF = Safety Set

KI = Konfidenzintervall

Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 788 Patienten.

Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-392: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hypophosphatämie> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	17 / 401 (4,2 %)	12 / 179 (6,7 %)	0,632 [0,309; 1,296] 0,211	0,216	0,616 [0,288; 1,319] 0,212	2,465 [-1,831; 6,760] 0,261
	≥ 65 Jahre	9 / 136 (6,6 %)	3 / 72 (4,2 %)	1,588 [0,444; 5,684] 0,477		1,630 [0,427; 6,219] 0,475	-2,451 [-8,848; 3,946] 0,453
Geschlecht	Männlich	13 / 298 (4,4 %)	10 / 153 (6,5 %)	0,667 [0,300; 1,487] 0,323	0,475	0,652 [0,279; 1,524] 0,324	2,174 [-2,520; 6,868] 0,364
	Weiblich	13 / 239 (5,4 %)	5 / 98 (5,1 %)	1,066 [0,391; 2,910] 0,901		1,070 [0,371; 3,086] 0,900	-0,337 [-5,698; 5,024] 0,902
Dialysetyp	HD	24 / 498 (4,8 %)	14 / 235 (6,0 %)	0,809 [0,426; 1,535] 0,517	0,991	0,799 [0,406; 1,575] 0,517	1,138 [-2,530; 4,806] 0,543
	PD	2 / 39 (5,1 %)	1 / 16 (6,3 %)	0,821 [0,080; 8,424] 0,868		0,811 [0,068; 9,627] 0,868	1,122 [-13,040; 15,284] 0,877
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	12 / 207 (5,8 %)	6 / 103 (5,8 %)	0,995 [0,384; 2,576] 0,992	0,580	0,995 [0,362; 2,731] 0,992	0,028 [-5,671; 5,728] 0,992
	Nein	14 / 330 (4,2 %)	9 / 148 (6,1 %)	0,698 [0,309; 1,576] 0,386		0,684 [0,289; 1,618] 0,388	1,839 [-2,714; 6,391] 0,429
Region	EU	5 / 119 (4,2 %)	0 / 51 (0,0 %)	n.a.	0,986	n.a.	n.a.
	US	12 / 261 (4,6 %)	9 / 125 (7,2 %)	0,639 [0,276; 1,476] 0,294		0,621 [0,255; 1,515] 0,295	2,602 [-2,773; 7,978] 0,343
	ROW	9 / 157 (5,7 %)	6 / 75 (8,0 %)	0,717 [0,265; 1,939] 0,512		0,699 [0,239; 2,042] 0,513	2,268 [-5,149; 9,684] 0,549
Rasse	Weiss	20 / 420 (4,8 %)	12 / 187 (6,4 %)	0,742 [0,370;	n.a.	0,729 [0,349;	1,655 [-2,533; 5,843]

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
				1,486] 0,400		1,524] 0,401	0,439
	Schwarz	6 / 100 (6,0 %)	3 / 57 (5,3 %)	1,140 [0,296; 4,385] 0,849		1,149 [0,276; 4,781] 0,849	-0,737 [-8,387; 6,913] 0,850
	Andere	0 / 17 (0,0 %)	0 / 7 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	17 / 407 (4,2 %)	15 / 202 (7,4 %)	0,562 [0,287; 1,103] 0,094	0,974	0,543 [0,266; 1,112] 0,095	3,249 [-1,001; 7,499] 0,134
	Nein	9 / 130 (6,9 %)	0 / 49 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

Hypophosphatämie: Definition auf der Basis der „preferred terms" unter Verwendung von adaptierten SMQ Gruppen
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 788 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-393: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hypophosphatämie**> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	2 / 26 (7,7 %)	0 / 12 (0,0 %)	n.a.	0,977	n.a.	n.a.
	≥ 65 Jahre	1 / 15 (6,7 %)	1 / 6 (16,7 %)	0,400 [0,030; 5,413] 0,491		0,357 [0,019; 6,850] 0,495	10,000 [-25,182; 45,182] 0,577
Geschlecht	Männlich	2 / 25 (8,0 %)	1 / 9 (11,1 %)	0,720 [0,074; 7,013] 0,777	0,972	0,696 [0,055; 8,748] 0,779	3,111 [-21,326; 27,548] 0,803
	Weiblich	1 / 16 (6,3 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Region	EU	3 / 35 (8,6 %)	0 / 14 (0,0 %)	n.a.	0,959	n.a.	n.a.
	US	0 / 6 (0,0 %)	1 / 4 (25,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	3 / 39 (7,7 %)	1 / 17 (5,9 %)	1,308 [0,146; 11,688] 0,810	n.a.	1,333 [0,129; 13,821] 0,809	-1,810 [-16,256; 12,636] 0,806
	Schwarz	0 / 1 (0,0 %)	0 / 0 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 1 (0,0 %)	0 / 1 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	0 / 22 (0,0 %)	0 / 10 (0,0 %)	n.a.	0,999	n.a.	n.a.
	Nein	3 / 19 (15,8 %)	1 / 8 (12,5 %)	1,263 [0,154; 10,388] 0,828		1,312 [0,115; 14,927] 0,826	-3,289 [-33,612; 27,033] 0,832

**Hypophosphatämie basierend auf bestimmten Laborkriterien während der Behandlungszeit.
In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
RR = relatives Risiko OR = Odds Ratio ARR = Absolute Risikoreduktion SAF = Safety Set KI = Konfidenzintervall Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 59 Patienten. Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-394: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hypophosphatämie**> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	19 / 401 (4,7 %)	7 / 179 (3,9 %)	1,212 [0,519; 2,830] 0,657	0,532	1,222 [0,504; 2,961] 0,657	-0,828 [-4,424; 2,768] 0,652
	≥ 65 Jahre	4 / 136 (2,9 %)	3 / 72 (4,2 %)	0,706 [0,162; 3,068] 0,642		0,697 [0,152; 3,203] 0,643	1,225 [-4,301; 6,752] 0,664
Geschlecht	Männlich	12 / 298 (4,0 %)	6 / 153 (3,9 %)	1,027 [0,393; 2,683] 0,957	0,901	1,028 [0,378; 2,794] 0,957	-0,105 [-3,983; 3,772] 0,958
	Weiblich	11 / 239 (4,6 %)	4 / 98 (4,1 %)	1,128 [0,368; 3,456] 0,834		1,134 [0,352; 3,651] 0,833	-0,521 [-5,358; 4,316] 0,833
Dialysetyp	HD	21 / 498 (4,2 %)	10 / 235 (4,3 %)	0,991 [0,474; 2,071] 0,981	0,970	0,991 [0,459; 2,138] 0,981	0,038 [-3,157; 3,234] 0,981
	PD	2 / 39 (5,1 %)	0 / 16 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	10 / 207 (4,8 %)	4 / 103 (3,9 %)	1,244 [0,400; 3,871] 0,706	0,743	1,256 [0,384; 4,107] 0,706	-0,947 [-5,790; 3,895] 0,701
	Nein	13 / 330 (3,9 %)	6 / 148 (4,1 %)	0,972 [0,377; 2,507] 0,953		0,971 [0,362; 2,605] 0,953	0,115 [-3,772; 4,002] 0,954
Region	EU	5 / 119 (4,2 %)	0 / 51 (0,0 %)	n.a.	0,998	n.a.	n.a.
	US	11 / 261 (4,2 %)	6 / 125 (4,8 %)	0,878 [0,332; 2,320] 0,793		0,873 [0,315; 2,416] 0,793	0,585 [-3,992; 5,163] 0,802
	ROW	7 / 157 (4,5 %)	4 / 75 (5,3 %)	0,836 [0,252; 2,768] 0,769		0,828 [0,235; 2,922] 0,770	0,875 [-5,308; 7,057] 0,782
Rasse	Weiss	17 / 420 (4,0 %)	8 / 187 (4,3 %)	0,946 [0,416; 2,154] 0,895	n.a.	0,944 [0,400; 2,227] 0,895	0,230 [-3,304; 3,765] 0,898

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
	Schwarz	6 / 100 (6,0 %)	2 / 57 (3,5 %)	1,710 [0,357; 8,194] 0,502		1,755 [0,342; 9,000] 0,500	-2,491 [-9,325; 4,342] 0,475
	Andere	0 / 17 (0,0 %)	0 / 7 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	2 / 69 (2,9 %)	1 / 27 (3,7 %)	0,783 [0,074; 8,279] 0,839	0,778	0,776 [0,067; 8,929] 0,839	0,805 [-7,491; 9,102] 0,849
	Nicht-Hispanisch o. Latino	21 / 468 (4,5 %)	9 / 224 (4,0 %)	1,117 [0,520; 2,399] 0,777		1,122 [0,505; 2,492] 0,777	-0,469 [-3,721; 2,782] 0,777
Begleit-medikation	Ja	9 / 290 (3,1 %)	5 / 140 (3,6 %)	0,869 [0,297; 2,545] 0,798	0,619	0,865 [0,284; 2,630] 0,798	0,468 [-3,262; 4,198] 0,806
	Nein	14 / 247 (5,7 %)	5 / 111 (4,5 %)	1,258 [0,465; 3,408] 0,651		1,274 [0,447; 3,628] 0,650	-1,164 [-6,104; 3,777] 0,644

**Hypophosphatämie basierend auf bestimmten Laborkriterien zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen Studienbeginn und Studienende.

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar

vs. = versus

RR = relatives Risiko

OR = Odds Ratio

ARR = Absolute Risikoreduktion

SAF = Safety Set

KI = Konfidenzintervall

Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 788 Patienten.

Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-395: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hypophosphatämie**> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	30 / 401 (7,5 %)	16 / 179 (8,9 %)	0,837 [0,468; 1,496] 0,548	0,579	0,824 [0,437; 1,553] 0,549	1,457 [-3,676; 6,590] 0,578
	≥ 65 Jahre	11 / 136 (8,1 %)	5 / 72 (6,9 %)	1,165 [0,421; 3,223] 0,769		1,179 [0,393; 3,535] 0,769	-1,144 [-8,883; 6,596] 0,772
Geschlecht	Männlich	19 / 298 (6,4 %)	13 / 153 (8,5 %)	0,750 [0,381; 1,478] 0,406	0,440	0,733 [0,352; 1,528] 0,408	2,121 [-3,315; 7,557] 0,444
	Weiblich	22 / 239 (9,2 %)	8 / 98 (8,2 %)	1,128 [0,520; 2,446] 0,761		1,141 [0,490; 2,657] 0,761	-1,042 [-7,882; 5,799] 0,765
Dialysetyp	HD	37 / 498 (7,4 %)	20 / 235 (8,5 %)	0,873 [0,518; 1,470] 0,610	0,566	0,863 [0,489; 1,522] 0,610	1,081 [-3,351; 5,513] 0,633
	PD	4 / 39 (10,3 %)	1 / 16 (6,3 %)	1,641 [0,198; 13,571] 0,646		1,714 [0,177; 16,647] 0,642	-4,006 [-19,852; 11,839] 0,620
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	18 / 207 (8,7 %)	9 / 103 (8,7 %)	0,995 [0,463; 2,137] 0,990	0,780	0,995 [0,430; 2,298] 0,990	0,042 [-6,938; 7,023] 0,991
	Nein	23 / 330 (7,0 %)	12 / 148 (8,1 %)	0,860 [0,440; 1,681] 0,658		0,849 [0,411; 1,756] 0,659	1,138 [-4,261; 6,538] 0,679
Region	EU	9 / 119 (7,6 %)	0 / 51 (0,0 %)	n.a.	0,948	n.a.	n.a.
	US	20 / 261 (7,7 %)	14 / 125 (11,2 %)	0,684 [0,358; 1,309] 0,252		0,658 [0,321; 1,350] 0,254	3,537 [-3,223; 10,297] 0,305
	ROW	12 / 157 (7,6 %)	7 / 75 (9,3 %)	0,819 [0,336; 1,995] 0,660		0,804 [0,303; 2,133] 0,661	1,690 [-6,465; 9,845] 0,685
Rasse	Weiss	31 / 420 (7,4 %)	17 / 187 (9,1 %)	0,812 [0,461;	0,777	0,797 [0,429;	1,710 [-3,332; 6,752]

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
				1,430] 0,470		1,479] 0,472	0,506
	Schwarz	9 / 100 (9,0 %)	4 / 57 (7,0 %)	1,282 [0,413; 3,978] 0,667		1,310 [0,385; 4,463] 0,665	-1,982 [-11,031; 7,066] 0,668
	Andere	1 / 17 (5,9 %)	0 / 7 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	28 / 407 (6,9 %)	19 / 202 (9,4 %)	0,731 [0,419; 1,277] 0,272	0,121	0,712 [0,387; 1,308] 0,273	2,526 [-2,411; 7,464] 0,316
	Nein	13 / 130 (10,0 %)	2 / 49 (4,1 %)	2,450 [0,574; 10,465] 0,226		2,611 [0,567; 12,019] 0,218	-5,918 [-13,764; 1,927] 0,139

**Hypophosphatämie basierend auf bestimmten Laborkriterien zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen Studienbeginn und Studienende.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 788 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-396: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit anhaltender Hypophosphatämie***> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	0 / 401 (0,0 %)	2 / 179 (1,1 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	≥ 65 Jahre	0 / 136 (0,0 %)	0 / 72 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	0 / 298 (0,0 %)	0 / 153 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Weiblich	0 / 239 (0,0 %)	2 / 98 (2,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Dialysetyp	HD	0 / 498 (0,0 %)	2 / 235 (0,9 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	PD	0 / 39 (0,0 %)	0 / 16 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	0 / 207 (0,0 %)	0 / 103 (0,0 %)	n.a.	0,972	n.a.	n.a.
	Nein	0 / 330 (0,0 %)	2 / 148 (1,4 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Region	EU	0 / 119 (0,0 %)	0 / 51 (0,0 %)	n.a.	0,999	n.a.	n.a.
	US	0 / 261 (0,0 %)	0 / 125 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	ROW	0 / 157 (0,0 %)	2 / 75 (2,7 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	0 / 420 (0,0 %)	2 / 187 (1,1 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Schwarz	0 / 100 (0,0 %)	0 / 57 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 17 (0,0 %)	0 / 7 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	0 / 69 (0,0 %)	0 / 27 (0,0 %)	n.a.	0,977	n.a.	n.a.
	Nicht-Hispanisch	0/ 468 (0,0 %)	2 / 224 (0,9 %)	n.a.		n.a.	n.a.

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
	o. Latino						
Begleit-medikation	Ja	0 / 290 (0,0 %)	0 / 140 (0,0 %)	n.a.	0,977	n.a.	n.a.
	Nein	0 / 247 (0,0 %)	2 / 111 (1,8 %)	n.a.		n.a.	n.a.

*** Anhaltende Hypo-/Hyperphosphatämie; Hyperkalzämie: wenn zwei aufeinanderfolgende Proben die Kriterien erfüllten und mindestens 6 Tage zwischen den beiden Proben lagen.

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar

vs. = versus

RR = relatives Risiko

OR = Odds Ratio

ARR = Absolute Risikoreduktion

SAF = Safety Set

KI = Konfidenzintervall

Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 788 Patienten.

Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-397: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit anhaltender Hypophosphatämie***> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	0 / 401 (0,0 %)	3 / 179 (1,7 %)	0,000 1,000	0,957	0,000 1,000	n.a.
	≥ 65 Jahre	1 / 136 (0,7 %)	0 / 72 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	0 / 298 (0,0 %)	0 / 153 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Weiblich	1 / 239 (0,4 %)	3 / 98 (3,1 %)	0,137 [0,014; 1,298] 0,083		0,133 [0,014; 1,295] 0,082	2,643 [-0,917; 6,203] 0,146
Dialysetyp	HD	1 / 498 (0,2 %)	3 / 235 (1,3 %)	0,157 [0,016; 1,504] 0,108	n.a.	0,156 [0,016; 1,504] 0,108	1,076 [-0,421; 2,573] 0,159
	PD	0 / 39 (0,0 %)	0 / 16 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	1 / 207 (0,5 %)	1 / 103 (1,0 %)	0,498 [0,031; 7,875] 0,620	0,969	0,495 [0,031; 7,997] 0,620	0,488 [-1,638; 2,613] 0,653
	Nein	0 / 330 (0,0 %)	2 / 148 (1,4 %)	0,000 1,000		0,000 1,000	n.a.
Region	EU	0 / 119 (0,0 %)	0 / 51 (0,0 %)	n.a.	0,997	n.a.	n.a.
	US	1 / 261 (0,4 %)	1 / 125 (0,8 %)	0,479 [0,030; 7,594] 0,602		0,477 [0,030; 7,688] 0,602	0,417 [-1,322; 2,155] 0,638
	ROW	0 / 157 (0,0 %)	2 / 75 (2,7 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	1 / 420 (0,2 %)	3 / 187 (1,6 %)	0,148 [0,016; 1,417] 0,098	n.a.	0,146 [0,015; 1,417] 0,097	1,366 [-0,508; 3,241] 0,153
	Schwarz	0 / 100 (0,0 %)	0 / 57 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 17 (0,0 %)	0 / 7 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Begleit-medikation	Ja	1 / 407 (0,2 %)	3 / 202 (1,5 %)	0,165 [0,017; 1,580] 0,118	n.a.	0,163 [0,017; 1,581] 0,118	1,239 [-0,509; 2,988] 0,165
	Nein	0 / 130 (0,0 %)	0 / 49 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

******* Anhaltende Hypo-/Hyperphosphatämie; Hyperkalzämie: wenn zwei aufeinanderfolgende Proben die Kriterien erfüllten und mindestens 6 Tage zwischen den beiden Proben lagen.

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar

vs. = versus

RR = relatives Risiko

OR = Odds Ratio

ARR = Absolute Risikoreduktion

SAF = Safety Set

KI = Konfidenzintervall

Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 788 Patienten.

Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

4.3.1.3.4.4.8 <Endpunkt Patienten mit Hypokalzämie> – RCT

Tabelle 4-398: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hypokalzämie> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	0 / 26 (0,0 %)	0 / 12 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	≥ 65 Jahre	0 / 15 (0,0 %)	0 / 6 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	0 / 25 (0,0 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Weiblich	0 / 16 (0,0 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Region	EU	0 / 35 (0,0 %)	0 / 14 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	US	0 / 6 (0,0 %)	0 / 4 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	0 / 39 (0,0 %)	0 / 17 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Schwarz	0 / 1 (0,0 %)	0 / 0 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 1 (0,0 %)	0 / 1 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	0 / 22 (0,0 %)	0 / 10 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Nein	0 / 19 (0,0 %)	0 / 8 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

Hypokalzämie: Definition auf der Basis der „preferred terms" unter Verwendung von adaptierten SMQ Gruppen
In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
ARR = Absolute Risikoreduktion SAF = Safety Set KI = Konfidenzintervall Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 59 Patienten. Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-399: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hypokalzämie> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	15 / 401 (3,7 %)	8 / 179 (4,5 %)	0,837 [0,361; 1,938] 0,678	0,675	0,831 [0,346; 1,996] 0,678	0,729 [-2,901; 4,358] 0,694
	≥ 65 Jahre	2 / 136 (1,5 %)	2 / 72 (2,8 %)	0,529 [0,076; 3,680] 0,520		0,522 [0,072; 3,788] 0,521	1,307 [-3,049; 5,663] 0,556
Geschlecht	Männlich	10 / 298 (3,4 %)	6 / 153 (3,9 %)	0,856 [0,317; 2,310] 0,758	0,826	0,851 [0,303; 2,386] 0,759	0,566 [-3,199; 4,330] 0,768
	Weiblich	7 / 239 (2,9 %)	4 / 98 (4,1 %)	0,718 [0,215; 2,396] 0,590		0,709 [0,203; 2,479] 0,590	1,153 [-3,398; 5,703] 0,620
Dialysetyp	HD	15 / 498 (3,0 %)	10 / 235 (4,3 %)	0,708 [0,323; 1,552] 0,388	0,972	0,699 [0,309; 1,580] 0,389	1,243 [-1,803; 4,289] 0,424
	PD	2 / 39 (5,1 %)	0 / 16 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	3 / 207 (1,4 %)	4 / 103 (3,9 %)	0,373 [0,085; 1,636] 0,191	0,250	0,364 [0,080; 1,658] 0,191	2,434 [-1,710; 6,578] 0,250
	Nein	14 / 330 (4,2 %)	6 / 148 (4,1 %)	1,046 [0,410; 2,670] 0,924		1,049 [0,395; 2,784] 0,924	-0,188 [-4,120; 3,744] 0,925
Region	EU	2 / 119 (1,7 %)	0 / 51 (0,0 %)	n.a.	0,999	n.a.	n.a.
	US	9 / 261 (3,4 %)	6 / 125 (4,8 %)	0,718 [0,261; 1,974] 0,521		0,708 [0,246; 2,036] 0,522	1,352 [-3,101; 5,804] 0,552
	ROW	6 / 157 (3,8 %)	4 / 75 (5,3 %)	0,717 [0,208; 2,464] 0,597		0,705 [0,193; 2,578] 0,598	1,512 [-4,544; 7,567] 0,625
Rasse	Weiss	16 / 420 (3,8 %)	6 / 187 (3,2 %)	1,187 [0,472; 2,986] 0,715	0,761	1,195 [0,460; 3,103] 0,715	-0,601 [-3,775; 2,573] 0,711

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
	Schwarz	0 / 100 (0,0 %)	3 / 57 (5,3 %)				
	Andere	1 / 17 (5,9 %)	1 / 7 (14,3 %)	0,412 [0,030; 5,703] 0,508		0,375 [0,020; 6,997] 0,511	8,403 [-21,877; 38,684] 0,586
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	4 / 69 (5,8 %)	0 / 27 (0,0 %)	n.a.	0,975	n.a.	n.a.
	Nicht-Hispanisch o. Latino	13 / 468 (2,8 %)	10 / 224 (4,5 %)	0,622 [0,277; 1,397] 0,250		0,611 [0,264; 1,417] 0,251	1,687 [-1,466; 4,839] 0,294
Begleit-medikation	Ja	12 / 290 (4,1 %)	8 / 140 (5,7 %)	0,724 [0,303; 1,731] 0,468	0,635	0,712 [0,284; 1,784] 0,469	1,576 [-3,024; 6,176] 0,502
	Nein	5 / 247 (2,0 %)	2 / 111 (1,8 %)	1,123 [0,221; 5,702] 0,888		1,126 [0,215; 5,895] 0,888	-0,222 [-3,286; 2,841] 0,887

Hypokalzämie: Definition auf der Basis der „preferred terms" unter Verwendung von adaptierten SMQ Gruppen
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 788 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-400: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hypokalzämie> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	18 / 401 (4,5 %)	13 / 179 (7,3 %)	0,618 [0,310; 1,234] 0,173	0,576	0,600 [0,287; 1,253] 0,174	2,774 [-1,686; 7,233] 0,223
	≥ 65 Jahre	2 / 136 (1,5 %)	3 / 72 (4,2 %)	0,353 [0,060; 2,064] 0,248		0,343 [0,056; 2,103] 0,248	2,696 [-2,441; 7,833] 0,304
Geschlecht	Männlich	12 / 298 (4,0 %)	9 / 153 (5,9 %)	0,685 [0,295; 1,589] 0,378	0,567	0,671 [0,276; 1,630] 0,379	1,856 [-2,612; 6,323] 0,416
	Weiblich	8 / 239 (3,3 %)	7 / 98 (7,1 %)	0,469 [0,175; 1,257] 0,132		0,450 [0,159; 1,278] 0,134	3,796 [-1,982; 9,573] 0,198
Dialysetyp	HD	18 / 498 (3,6 %)	16 / 235 (6,8 %)	0,531 [0,276; 1,022] 0,058	0,979	0,513 [0,257; 1,026] 0,059	3,194 [-0,537; 6,925] 0,093
	PD	2 / 39 (5,1 %)	0 / 16 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	4 / 207 (1,9 %)	5 / 103 (4,9 %)	0,398 [0,109; 1,451] 0,163	0,532	0,386 [0,101; 1,470] 0,163	2,922 [-1,735; 7,579] 0,219
	Nein	16 / 330 (4,8 %)	11 / 148 (7,4 %)	0,652 [0,310; 1,371] 0,260		0,635 [0,287; 1,403] 0,261	2,584 [-2,410; 7,577] 0,310
Region	EU	2 / 119 (1,7 %)	1 / 51 (2,0 %)	0,857 [0,079; 9,242] 0,899	0,843	0,855 [0,076; 9,643] 0,899	0,280 [-4,214; 4,774] 0,903
	US	11 / 261 (4,2 %)	8 / 125 (6,4 %)	0,659 [0,272; 1,596] 0,355		0,644 [0,252; 1,642] 0,356	2,185 [-2,901; 7,272] 0,400
	ROW	7 / 157 (4,5 %)	7 / 75 (9,3 %)	0,478 [0,174; 1,313] 0,152		0,453 [0,153; 1,343] 0,153	4,875 [-2,788; 12,537] 0,212
Rasse	Weiss	17 / 420 (4,0 %)	11 / 187 (5,9 %)	0,688 [0,329;	0,615	0,675 [0,310;	1,835 [-2,138; 5,808]

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
				1,440] 0,321		1,471] 0,322	0,365
	Schwarz	2 / 100 (2,0 %)	4 / 57 (7,0 %)	0,285 [0,054; 1,508] 0,140		0,270 [0,048; 1,525] 0,138	5,018 [-2,397; 12,432] 0,185
	Andere	1 / 17 (5,9 %)	1 / 7 (14,3 %)	0,412 [0,030; 5,703] 0,508		0,375 [0,020; 6,997] 0,511	8,403 [-21,877; 38,684] 0,586
Begleit-medikation	Ja	18 / 407 (4,4 %)	15 / 202 (7,4 %)	0,596 [0,307; 1,157] 0,126	0,839	0,577 [0,284; 1,170] 0,127	3,003 [-1,274; 7,281] 0,169
	Nein	2 / 130 (1,5 %)	1 / 49 (2,0 %)	0,754 [0,070; 8,128] 0,816		0,750 [0,066; 8,462] 0,816	0,502 [-4,030; 5,035] 0,828

Hypokalzämie: Definition auf der Basis der „preferred terms" unter Verwendung von adaptierten SMQ Gruppen
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 788 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-401: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hypokalzämie**> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	3 / 26 (11,5 %)	2 / 12 (16,7 %)	0,692 [0,133; 3,617] 0,663	0,973	0,652 [0,094; 4,525] 0,665	5,128 [-21,405; 31,661] 0,705
	≥ 65 Jahre	1 / 15 (6,7 %)	0 / 6 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	4 / 25 (16,0 %)	1 / 9 (11,1 %)	1,440 [0,185; 11,237] 0,728	0,969	1,524 [0,147; 15,783] 0,724	-4,889 [-31,724; 21,946] 0,721
	Weiblich	0 / 16 (0,0 %)	1 / 9 (11,1 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Region	EU	4 / 35 (11,4 %)	1 / 14 (7,1 %)	1,600 [0,196; 13,090] 0,661	0,969	1,677 [0,171; 16,482] 0,657	-4,286 [-22,214; 13,643] 0,639
	US	0 / 6 (0,0 %)	1 / 4 (25,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	4 / 39 (10,3 %)	1 / 17 (5,9 %)	1,744 [0,210; 14,468] 0,607	0,987	1,829 [0,189; 17,695] 0,602	-4,374 [-19,669; 10,921] 0,575
	Schwarz	0 / 1 (0,0 %)	0 / 0 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 1 (0,0 %)	1 / 1 (100,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	2 / 22 (9,1 %)	2 / 10 (20,0 %)	0,455 [0,074; 2,783] 0,394	0,977	0,400 [0,048; 3,348] 0,398	10,909 [-19,538; 41,356] 0,483
	Nein	2 / 19 (10,5 %)	0 / 8 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar

**Hypokalzämie basierend auf bestimmten Laborkriterien während der Behandlungszeit.

In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 59 Patienten.							
vs. = versus							
RR = relatives Risiko							
OR = Odds Ratio							
ARR = Absolute Risikoreduktion							
SAF = Safety Set							
KI = Konfidenzintervall							
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-402: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hypokalzämie**> aus RCT PA-CL-05Amit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	64 / 401 (16,0 %)	39 / 179 (21,8 %)	0,733 [0,513; 1,047] 0,088	0,632	0,682 [0,437; 1,063] 0,091	5,828 [-2,049; 13,705] 0,147
	≥ 65 Jahre	12 / 136 (8,8 %)	11 / 72 (15,3 %)	0,578 [0,268; 1,243] 0,160		0,537 [0,224; 1,286] 0,163	6,454 [-3,863; 16,771] 0,220
Geschlecht	Männlich	37 / 298 (12,4 %)	32 / 153 (20,9 %)	0,594 [0,386; 0,914] 0,018	0,243	0,536 [0,319; 0,902] 0,019	8,499 [0,221; 16,776] 0,044
	Weiblich	39 / 239 (16,3 %)	18 / 98 (18,4 %)	0,888 [0,535; 1,474] 0,647		0,867 [0,468; 1,604] 0,649	2,049 [-7,862; 11,960] 0,685
Dialysetyp	HD	75 / 498 (15,1 %)	49 / 235 (20,9 %)	0,722 [0,522; 1,000] 0,050	0,715	0,673 [0,452; 1,003] 0,052	5,791 [-0,969; 12,551] 0,093
	PD	1 / 39 (2,6 %)	1 / 16 (6,3 %)	0,410 [0,027; 6,166] 0,519		0,395 [0,023; 6,726] 0,521	3,686 [-9,555; 16,926] 0,585
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	16 / 207 (7,7 %)	14 / 103 (13,6 %)	0,569 [0,289; 1,119] 0,102	0,567	0,533 [0,249; 1,139] 0,104	5,863 [-2,202; 13,927] 0,154
	Nein	60 / 330 (18,2 %)	36 / 148 (24,3 %)	0,747 [0,519; 1,077] 0,118		0,691 [0,433; 1,104] 0,122	6,143 [-3,039; 15,324] 0,190
Region	EU	22 / 119 (18,5 %)	8 / 51 (15,7 %)	1,179 [0,562; 2,470] 0,663	0,265	1,219 [0,503; 2,955] 0,661	-2,801 [-16,137; 10,534] 0,681
	US	19 / 261 (7,3 %)	17 / 125 (13,6 %)	0,535 [0,288; 0,994] 0,048		0,499 [0,250; 0,997] 0,049	6,320 [-0,926; 13,567] 0,087
	ROW	35 / 157 (22,3 %)	25 / 75 (33,3 %)	0,669 [0,434; 1,031] 0,069		0,574 [0,312; 1,056] 0,074	11,040 [-3,969; 26,050] 0,149

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Rasse	Weiss	67 / 420 (16,0 %)	43 / 187 (23,0 %)	0,694 [0,493; 0,977] 0,036	0,481	0,636 [0,414; 0,976] 0,039	7,042 [-0,821; 14,905] 0,079
	Schwarz	8 / 100 (8,0 %)	5 / 57 (8,8 %)	0,912 [0,313; 2,656] 0,866		0,904 [0,281; 2,908] 0,866	0,772 [-8,707; 10,251] 0,873
	Andere	1 / 17 (5,9 %)	2 / 7 (28,6 %)	0,206 [0,022; 1,921] 0,165		0,156 [0,012; 2,108] 0,162	22,689 [-18,552; 63,931] 0,281
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	9 / 69 (13,0 %)	6 / 27 (22,2 %)	0,587 [0,231; 1,491] 0,263	0,672	0,525 [0,167; 1,652] 0,271	9,179 [-10,539; 28,896] 0,362
	Nicht-Hispanisch o. Latino	67 / 468 (14,3 %)	44 / 224 (19,6 %)	0,729 [0,516; 1,029] 0,073		0,684 [0,450; 1,039] 0,075	5,327 [-1,414; 12,067] 0,121
Begleit-medikation	Ja	31 / 290 (10,7 %)	25 / 140 (17,9 %)	0,599 [0,368; 0,974] 0,039	0,414	0,551 [0,311; 0,974] 0,040	7,167 [-0,780; 15,115] 0,077
	Nein	45 / 247 (18,2 %)	25 / 111 (22,5 %)	0,809 [0,524; 1,249] 0,339		0,766 [0,442; 1,329] 0,343	4,304 [-6,005; 14,613] 0,413

**Hypokalzämie basierend auf bestimmten Laborkriterien zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen Studienbeginn und Studienende.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 788 Patienten.							
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-403: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hypokalzämie**> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	83 / 401 (20,7 %)	50 / 179 (27,9 %)	0,741 [0,547; 1,004] 0,053	0,965	0,673 [0,449; 1,011] 0,056	7,235 [-1,697; 16,166] 0,112
	≥ 65 Jahre	15 / 136 (11,0 %)	11 / 72 (15,3 %)	0,722 [0,350; 1,489] 0,378		0,687 [0,298; 1,587] 0,380	4,248 [-6,366; 14,863] 0,433
Geschlecht	Männlich	45 / 298 (15,1 %)	38 / 153 (24,8 %)	0,608 [0,414; 0,894] 0,011	0,148	0,538 [0,331; 0,874] 0,012	9,736 [0,690; 18,782] 0,035
	Weiblich	53 / 239 (22,2 %)	23 / 98 (23,5 %)	0,945 [0,615; 1,451] 0,796		0,929 [0,532; 1,623] 0,796	1,294 [-10,004; 12,591] 0,822
Dialysetyp	HD	95 / 498 (19,1 %)	60 / 235 (25,5 %)	0,747 [0,563; 0,992] 0,044	0,621	0,688 [0,476; 0,994] 0,046	6,456 [-1,058; 13,969] 0,092
	PD	3 / 39 (7,7 %)	1 / 16 (6,3 %)	1,231 [0,138; 10,965] 0,852		1,250 [0,120; 13,002] 0,852	-1,442 [-16,470; 13,585] 0,851
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	24 / 207 (11,6 %)	15 / 103 (14,6 %)	0,796 [0,437; 1,451] 0,457	0,662	0,769 [0,385; 1,539] 0,459	2,969 [-5,739; 11,677] 0,504
	Nein	74 / 330 (22,4 %)	46 / 148 (31,1 %)	0,721 [0,528; 0,986] 0,041		0,641 [0,415; 0,989] 0,044	8,657 [-1,676; 18,990] 0,101
Region	EU	29 / 119 (24,4 %)	11 / 51 (21,6 %)	1,130 [0,613; 2,083] 0,696	0,287	1,172 [0,533; 2,576] 0,693	-2,801 [-18,329; 12,727] 0,724
	US	27 / 261 (10,3 %)	20 / 125 (16,0 %)	0,647 [0,378; 1,107] 0,112		0,606 [0,325; 1,129] 0,114	5,655 [-2,370; 13,680] 0,167
	ROW	42 / 157 (26,8 %)	30 / 75 (40,0 %)	0,669 [0,458; 0,977] 0,038		0,548 [0,306; 0,980] 0,043	13,248 [-3,193; 29,690] 0,114

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Rasse	Weiss	85 / 420 (20,2 %)	53 / 187 (28,3 %)	0,714 [0,531; 0,961] 0,026	0,568	0,642 [0,431; 0,954] 0,029	8,104 [-0,656; 16,864] 0,070
	Schwarz	11 / 100 (11,0 %)	6 / 57 (10,5 %)	1,045 [0,408; 2,675] 0,927		1,051 [0,367; 3,010] 0,927	-0,474 [-11,113; 10,166] 0,930
	Andere	2 / 17 (11,8 %)	2 / 7 (28,6 %)	0,412 [0,071; 2,372] 0,321		0,333 [0,037; 3,026] 0,329	16,807 [-26,016; 59,629] 0,442
Begleit-medikation	Ja	63 / 407 (15,5 %)	46 / 202 (22,8 %)	0,680 [0,484; 0,956] 0,026	0,488	0,621 [0,406; 0,950] 0,028	7,293 [-0,317; 14,903] 0,060
	Nein	35 / 130 (26,9 %)	15 / 49 (30,6 %)	0,879 [0,529; 1,461] 0,620		0,835 [0,406; 1,717] 0,624	3,689 [-14,187; 21,565] 0,686

**Hypokalzämie basierend auf bestimmten Laborkriterien zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen Studienbeginn und Studienende.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 788 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

4.3.1.3.4.4.9 <Endpunkt Patienten mit Hyperparathyreoidismus> – RCT

Tabelle 4-404: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hyperparathyreoidismus> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	0 / 26 (0,0 %)	0 / 12 (0,0 %)	n.a.	0,974	n.a.	n.a.
	≥ 65 Jahre	1 / 15 (6,7 %)	0 / 6 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	0 / 25 (0,0 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Weiblich	1 / 16 (6,3 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Region	EU	1 / 35 (2,9 %)	0 / 14 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	US	0 / 6 (0,0 %)	0 / 4 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	1 / 39 (2,6 %)	0 / 17 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Schwarz	0 / 1 (0,0 %)	0 / 0 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 1 (0,0 %)	0 / 1 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	0 / 22 (0,0 %)	0 / 10 (0,0 %)	n.a.	0,977	n.a.	n.a.
	Nein	1 / 19 (5,3 %)	0 / 8 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

Hyperparathyreoidismus: Definition auf der Basis der „preferred terms" unter Verwendung von adaptierten SMQ Gruppen
In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
ARR = Absolute Risikoreduktion SAF = Safety Set KI = Konfidenzintervall Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 59 Patienten. Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-405: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hyperparathyreoidismus> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	26 / 401 (6,5 %)	13 / 179 (7,3 %)	0,893 [0,470; 1,697] 0,729	0,955	0,885 [0,444; 1,766] 0,730	0,779 [-3,890; 5,448] 0,744
	≥ 65 Jahre	7 / 136 (5,1 %)	4 / 72 (5,6 %)	0,926 [0,281; 3,060] 0,900		0,922 [0,261; 3,262] 0,900	0,408 [-6,238; 7,055] 0,904
Geschlecht	Männlich	16 / 298 (5,4 %)	8 / 153 (5,2 %)	1,027 [0,450; 2,345] 0,950	0,621	1,028 [0,430; 2,460] 0,950	-0,140 [-4,618; 4,337] 0,951
	Weiblich	17 / 239 (7,1 %)	9 / 98 (9,2 %)	0,775 [0,358; 1,678] 0,517		0,757 [0,325; 1,762] 0,519	2,071 [-4,816; 8,958] 0,556
Dialysetyp	HD	29 / 498 (5,8 %)	17 / 235 (7,2 %)	0,805 [0,451; 1,435] 0,462	0,975	0,793 [0,427; 1,474] 0,463	1,411 [-2,629; 5,450] 0,494
	PD	4 / 39 (10,3 %)	0 / 16 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	15 / 207 (7,2 %)	9 / 103 (8,7 %)	0,829 [0,376; 1,831] 0,643	0,731	0,816 [0,344; 1,933] 0,644	1,491 [-5,294; 8,276] 0,667
	Nein	18 / 330 (5,5 %)	8 / 148 (5,4 %)	1,009 [0,449; 2,268] 0,983		1,010 [0,429; 2,377] 0,983	-0,049 [-4,564; 4,465] 0,983
Region	EU	10 / 119 (8,4 %)	4 / 51 (7,8 %)	1,071 [0,352; 3,258] 0,903	0,825	1,078 [0,322; 3,611] 0,903	-0,560 [-9,845; 8,724] 0,906
	US	16 / 261 (6,1 %)	8 / 125 (6,4 %)	0,958 [0,421; 2,178] 0,918		0,955 [0,397; 2,295] 0,918	0,270 [-5,087; 5,626] 0,921
	ROW	7 / 157 (4,5 %)	5 / 75 (6,7 %)	0,669 [0,219; 2,038] 0,479		0,653 [0,200; 2,131] 0,480	2,208 [-4,504; 8,920] 0,519
Rasse	Weiss	25 / 420 (6,0 %)	11 / 187 (5,9 %)	1,012 [0,509;	0,987	1,013 [0,487;	-0,070 [-4,257; 4,117]

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
				2,013] 0,973		2,104] 0,973	0,974
	Schwarz	8 / 100 (8,0 %)	5 / 57 (8,8 %)	0,912 [0,313; 2,656] 0,866		0,904 [0,281; 2,908] 0,866	0,772 [-8,707; 10,251] 0,873
	Andere	0 / 17 (0,0 %)	1 / 7 (14,3 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	3 / 69 (4,3 %)	1 / 27 (3,7 %)	1,174 [0,128; 10,798] 0,887	0,817	1,182 [0,118; 11,885] 0,887	-0,644 [-9,413; 8,125] 0,886
	Nicht-Hispanisch o. Latino	30 / 468 (6,4 %)	16 / 224 (7,1 %)	0,897 [0,500; 1,612] 0,717		0,890 [0,475; 1,670] 0,718	0,733 [-3,452; 4,917] 0,732
Begleit-medikation	Ja	23 / 290 (7,9 %)	10 / 140 (7,1 %)	1,110 [0,543; 2,269] 0,774	0,366	1,120 [0,518; 2,422] 0,774	-0,788 [-6,275; 4,699] 0,778
	Nein	10 / 247 (4,0 %)	7 / 111 (6,3 %)	0,642 [0,251; 1,643] 0,355		0,627 [0,232; 1,692] 0,357	2,258 [-3,045; 7,561] 0,404

Hyperparathyreoidismus: Definition auf der Basis der „preferred terms" unter Verwendung von adaptierten SMQ Gruppen
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 788 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-406: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hyperparathyreoidismus> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	39 / 401 (9,7 %)	29 / 179 (16,2 %)	0,600 [0,384; 0,939] 0,025	0,667	0,557 [0,332; 0,934] 0,027	6,475 [-0,164; 13,115] 0,056
	≥ 65 Jahre	9 / 136 (6,6 %)	10 / 72 (13,9 %)	0,476 [0,203; 1,119] 0,089		0,439 [0,170; 1,136] 0,090	7,271 [-2,362; 16,904] 0,139
Geschlecht	Männlich	28 / 298 (9,4 %)	16 / 153 (10,5 %)	0,898 [0,502; 1,609] 0,719	0,020	0,888 [0,465; 1,697] 0,719	1,062 [-5,133; 7,256] 0,737
	Weiblich	20 / 239 (8,4 %)	23 / 98 (23,5 %)	0,357 [0,205; 0,619] < 0,001		0,298 [0,155; 0,573] < 0,001	15,101 [4,832; 25,370] 0,004
Dialysetyp	HD	42 / 498 (8,4 %)	39 / 235 (16,6 %)	0,508 [0,338; 0,764] 0,001	0,966	0,463 [0,290; 0,738] 0,001	8,162 [2,363; 13,961] 0,006
	PD	6 / 39 (15,4 %)	0 / 16 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	21 / 207 (10,1 %)	14 / 103 (13,6 %)	0,746 [0,396; 1,406] 0,366	0,298	0,718 [0,349; 1,477] 0,368	3,447 [-4,891; 11,785] 0,418
	Nein	27 / 330 (8,2 %)	25 / 148 (16,9 %)	0,484 [0,291; 0,805] 0,005		0,438 [0,245; 0,785] 0,006	8,710 [1,405; 16,015] 0,019
Region	EU	12 / 119 (10,1 %)	7 / 51 (13,7 %)	0,735 [0,307; 1,758] 0,489	0,477	0,705 [0,260; 1,909] 0,491	3,641 [-8,018; 15,301] 0,540
	US	22 / 261 (8,4 %)	16 / 125 (12,8 %)	0,659 [0,359; 1,209] 0,178		0,627 [0,317; 1,241] 0,180	4,371 [-2,822; 11,564] 0,234
	ROW	14 / 157 (8,9 %)	16 / 75 (21,3 %)	0,418 [0,216; 0,811] 0,010		0,361 [0,166; 0,787] 0,010	12,416 [0,967; 23,865] 0,034
Rasse	Weiss	37 / 420 (8,8 %)	29 / 187 (15,5 %)	0,568 [0,361;	0,950	0,526 [0,313;	6,698 [0,381; 13,016]

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
				0,895] 0,015		0,886] 0,016	0,038
	Schwarz	10 / 100 (10,0 %)	9 / 57 (15,8 %)	0,633 [0,273; 1,467] 0,286		0,593 [0,225; 1,557] 0,289	5,789 [-6,245; 17,824] 0,346
	Andere	1 / 17 (5,9 %)	1 / 7 (14,3 %)	0,412 [0,030; 5,703] 0,508		0,375 [0,020; 6,997] 0,511	8,403 [-21,877; 38,684] 0,586
Begleit-medikation	Ja	41 / 407 (10,1 %)	34 / 202 (16,8 %)	0,598 [0,392; 0,913] 0,017	0,880	0,554 [0,339; 0,903] 0,018	6,758 [0,315; 13,201] 0,040
	Nein	7 / 130 (5,4 %)	5 / 49 (10,2 %)	0,528 [0,176; 1,585] 0,255		0,501 [0,151; 1,660] 0,258	4,819 [-4,974; 14,613] 0,335

Hyperparathyreoidismus: Definition auf der Basis der „preferred terms" unter Verwendung von adaptierten SMQ Gruppen
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 788 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-407: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hyperparathyreoidismus**> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	2 / 26 (7,7 %)	0 / 12 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	≥ 65 Jahre	0 / 15 (0,0 %)	0 / 6 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	2 / 25 (8,0 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.	0,980	n.a.	n.a.
	Weiblich	0 / 16 (0,0 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Region	EU	2 / 35 (5,7 %)	0 / 14 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	US	0 / 6 (0,0 %)	0 / 4 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	2 / 39 (5,1 %)	0 / 17 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Schwarz	0 / 1 (0,0 %)	0 / 0 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 1 (0,0 %)	0 / 1 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	1 / 22 (4,5 %)	0 / 10 (0,0 %)	n.a.	1,000	n.a.	n.a.
	Nein	1 / 19 (5,3 %)	0 / 8 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

**Hyperparathyreoidismus basierend auf bestimmten Laborkriterien während der Behandlungszeit.

In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar

vs. = versus

RR = relatives Risiko

OR = Odds Ratio

ARR = Absolute Risikoreduktion

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
SAF = Safety Set KI = Konfidenzintervall Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 59 Patienten. Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-408: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hyperparathyreoidismus**> aus RCT PA-CL-05Amit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	164 / 401 (40,9 %)	69 / 179 (38,5 %)	1,061 [0,852; 1,321] 0,597	0,889	1,103 [0,769; 1,583] 0,594	-2,350 [-13,391; 8,691] 0,677
	≥ 65 Jahre	44 / 136 (32,4 %)	21 / 72 (29,2 %)	1,109 [0,718; 1,713] 0,640		1,161 [0,623; 2,164] 0,637	-3,186 [-18,902; 12,530] 0,691
Geschlecht	Männlich	112 / 298 (37,6 %)	50 / 153 (32,7 %)	1,150 [0,878; 1,507] 0,311	0,452	1,240 [0,822; 1,871] 0,304	-4,904 [-16,328; 6,519] 0,400
	Weiblich	96 / 239 (40,2 %)	40 / 98 (40,8 %)	0,984 [0,741; 1,308] 0,912		0,973 [0,603; 1,571] 0,912	0,649 [-14,336; 15,634] 0,932
Dialysetyp	HD	189 / 498 (38,0 %)	86 / 235 (36,6 %)	1,037 [0,847; 1,270] 0,724	0,146	1,060 [0,769; 1,461] 0,723	-1,356 [-10,795; 8,083] 0,778
	PD	19 / 39 (48,7 %)	4 / 16 (25,0 %)	1,949 [0,786; 4,830] 0,150		2,850 [0,781; 10,396] 0,113	-23,718 [-56,583; 9,147] 0,157
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	89 / 207 (43,0 %)	42 / 103 (40,8 %)	1,054 [0,796; 1,396] 0,711	0,828	1,095 [0,678; 1,770] 0,710	-2,218 [-17,446; 13,009] 0,775
	Nein	119 / 330 (36,1 %)	48 / 148 (32,4 %)	1,112 [0,846; 1,461] 0,447		1,175 [0,779; 1,772] 0,442	-3,628 [-14,860; 7,604] 0,527
Region	EU	43 / 119 (36,1 %)	14 / 51 (27,5 %)	1,316 [0,794; 2,184] 0,287	0,660	1,495 [0,728; 3,071] 0,273	-8,683 [-26,667; 9,300] 0,344
	US	120 / 261 (46,0 %)	54 / 125 (43,2 %)	1,064 [0,837; 1,353] 0,611		1,119 [0,728; 1,719] 0,608	-2,777 [-16,934; 11,380] 0,701
	ROW	45 / 157 (28,7 %)	22 / 75 (29,3 %)	0,977 [0,636; 1,501] 0,916		0,968 [0,528; 1,774] 0,916	0,671 [-14,174; 15,516] 0,929
Rasse	Weiss	146 / 420 (34,8 %)	58 / 187 (31,0 %)	1,121 [0,872;	0,506	1,185 [0,819;	-3,746 [-13,519; 6,027]

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
				1,440] 0,373		1,714] 0,367	0,453
	Schwarz	58 / 100 (58,0 %)	29 / 57 (50,9 %)	1,140 [0,841; 1,546] 0,399		1,333 [0,693; 2,564] 0,388	-7,123 [-30,907; 16,661] 0,557
	Andere	4 / 17 (23,5 %)	3 / 7 (42,9 %)	0,549 [0,164; 1,843] 0,332		0,410 [0,063; 2,662] 0,350	19,328 [-34,371; 73,027] 0,481
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	25 / 69 (36,2 %)	9 / 27 (33,3 %)	1,087 [0,586; 2,018] 0,792	0,996	1,136 [0,444; 2,905] 0,790	-2,899 [-28,898; 23,101] 0,827
	Nicht-Hispanisch o. Latino	183 / 468 (39,1 %)	81 / 224 (36,2 %)	1,081 [0,879; 1,331] 0,460		1,134 [0,815; 1,576] 0,456	-2,942 [-12,643; 6,759] 0,552
Begleit-medikation	Ja	137 / 290 (47,2 %)	59 / 140 (42,1 %)	1,121 [0,892; 1,410] 0,328	0,612	1,229 [0,818; 1,847] 0,320	-5,099 [-18,448; 8,251] 0,454
	Nein	71 / 247 (28,7 %)	31 / 111 (27,9 %)	1,029 [0,720; 1,472] 0,874		1,041 [0,633; 1,713] 0,874	-0,817 [-12,706; 11,072] 0,893

**Hyperparathyreoidismus basierend auf bestimmten Laborkriterien zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen Studienbeginn und Studienende.

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar

vs. = versus

RR = relatives Risiko

OR = Odds Ratio

ARR = Absolute Risikoreduktion

SAF = Safety Set

KI = Konfidenzintervall

Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 788 Patienten.

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-409: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hyperparathyreoidismus**> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	178 / 401 (44,4 %)	98 / 179 (54,7 %)	0,811 [0,682; 0,963] 0,017	0,693	0,660 [0,463; 0,940] 0,021	10,360 [-2,290; 23,009] 0,108
	≥ 65 Jahre	46 / 136 (33,8 %)	29 / 72 (40,3 %)	0,840 [0,582; 1,212] 0,350		0,758 [0,420; 1,367] 0,357	6,454 [-11,165; 24,073] 0,473
Geschlecht	Männlich	120 / 298 (40,3 %)	66 / 153 (43,1 %)	0,933 [0,743; 1,173] 0,555	0,043	0,889 [0,599; 1,319] 0,558	2,869 [-9,789; 15,526] 0,657
	Weiblich	104 / 239 (43,5 %)	61 / 98 (62,2 %)	0,699 [0,566; 0,864] < 0,001		0,467 [0,289; 0,757] 0,002	18,730 [1,012; 36,448] 0,038
Dialysetyp	HD	201 / 498 (40,4 %)	120 / 235 (51,1 %)	0,790 [0,671; 0,932] 0,005	0,092	0,649 [0,475; 0,886] 0,007	10,702 [-0,003; 21,408] 0,050
	PD	23 / 39 (59,0 %)	7 / 16 (43,8 %)	1,348 [0,729; 2,491] 0,341		1,848 [0,570; 5,990] 0,306	-15,224 [-55,614; 25,165] 0,460
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	93 / 207 (44,9 %)	60 / 103 (58,3 %)	0,771 [0,617; 0,963] 0,022	0,328	0,585 [0,363; 0,943] 0,028	13,325 [-4,014; 30,664] 0,132
	Nein	131 / 330 (39,7 %)	67 / 148 (45,3 %)	0,877 [0,703; 1,094] 0,245		0,796 [0,538; 1,177] 0,253	5,573 [-7,222; 18,368] 0,393
Region	EU	47 / 119 (39,5 %)	21 / 51 (41,2 %)	0,959 [0,645; 1,426] 0,837	0,627	0,933 [0,478; 1,819] 0,838	1,681 [-19,239; 22,601] 0,875
	US	125 / 261 (47,9 %)	73 / 125 (58,4 %)	0,820 [0,675; 0,996] 0,046		0,655 [0,426; 1,007] 0,054	10,507 [-5,303; 26,317] 0,193
	ROW	52 / 157 (33,1 %)	33 / 75 (44,0 %)	0,753 [0,537; 1,056] 0,100		0,630 [0,359; 1,108] 0,109	10,879 [-6,625; 28,383] 0,223
Rasse	Weiss	160 / 420 (38,1 %)	88 / 187 (47,1 %)	0,810 [0,666;	0,522	0,692 [0,489;	8,964 [-2,504; 20,432]

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
				0,984] 0,034		0,981] 0,038	0,126
	Schwarz	59 / 100 (59,0 %)	35 / 57 (61,4 %)	0,961 [0,739; 1,250] 0,766		0,905 [0,465; 1,760] 0,768	2,404 [-22,904; 27,711] 0,852
	Andere	5 / 17 (29,4 %)	4 / 7 (57,1 %)	0,515 [0,194; 1,367] 0,183		0,313 [0,050; 1,938] 0,212	27,731 [-33,917; 89,379] 0,378
Begleit-medikation	Ja	191 / 407 (46,9 %)	113 / 202 (55,9 %)	0,839 [0,715; 0,985] 0,032	0,628	0,696 [0,496; 0,978] 0,037	9,012 [-3,263; 21,287] 0,150
	Nein	33 / 130 (25,4 %)	14 / 49 (28,6 %)	0,888 [0,522; 1,512] 0,663		0,851 [0,408; 1,774] 0,666	3,187 [-14,105; 20,479] 0,718

**Hyperparathyreoidismus basierend auf bestimmten Laborkriterien zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen Studienbeginn und Studienende.

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar

vs. = versus

RR = relatives Risiko

OR = Odds Ratio

ARR = Absolute Risikoreduktion

SAF = Safety Set

KI = Konfidenzintervall

Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 788 Patienten.

Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

4.3.1.3.4.4.10 <Endpunkt Patienten mit Diarrhö> – RCT

Tabelle 4-410: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Diarrhö: **milde Diarrhö**> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	1 / 26 (3,8 %)	0 / 12 (0,0 %)	n.a.	0,997	n.a.	n.a.
	≥ 65 Jahre	2 / 15 (13,3 %)	0 / 6 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	2 / 25 (8,0 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.	0,999	n.a.	n.a.
	Weiblich	1 / 16 (6,3 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Region	EU	2 / 35 (5,7 %)	0 / 14 (0,0 %)	n.a.	0,997	n.a.	n.a.
	USA	1 / 6 (16,7 %)	0 / 4 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	3 / 39 (7,7 %)	0 / 17 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Schwarz	0 / 1 (0,0 %)	0 / 0 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Ander	0 / 1 (0,0 %)	0 / 1 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	0 / 22 (0,0 %)	0 / 10 (0,0 %)	n.a.	0,974	n.a.	n.a.
	Nein	3 / 19 (15,8 %)	0 / 8 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
SAF = Safety Set KI = Konfidenzintervall Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 59 Patienten. Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-411: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Diarrhö: **milde Diarrhö**> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	61 / 401 (15,2 %)	9 / 179 (5,0 %)	3,025 [1,537; 5,956] 0,001	0,914	3,389 [1,644; 6,988] <0,001	-10,184 [-15,220; -5,148] <0,001
	≥ 65 Jahre	24 / 136 (17,6 %)	4 / 72 (5,6 %)	3,176 [1,146; 8,802] 0,026		3,643 [1,212; 10,950] 0,021	-12,092 [-21,007; -3,176] 0,008
Geschlecht	Männlich	45 / 298 (15,1 %)	9 / 153 (5,9 %)	2,567 [1,289; 5,111] 0,007	0,442	2,846 [1,352; 5,991] 0,006	-9,218 [-15,069; -3,367] 0,002
	Weiblich	40 / 239 (16,7 %)	4 / 98 (4,1 %)	4,100 [1,508; 11,152] 0,006		4,724 [1,642; 13,589] 0,004	-12,655 [-19,205; -6,105] <0,001
Dialysetyp	HD	83 / 498 (16,7 %)	12 / 235 (5,1 %)	3,264 [1,818; 5,859] <0,001	0,242	3,717 [1,986; 6,956] <0,001	-11,560 [-16,165; -6,956] <0,001
	PD	2 / 39 (5,1 %)	1 / 16 (6,3 %)	0,821 [0,080; 8,424] 0,868		0,811 [0,068; 9,627] 0,868	1,122 [-13,040; 15,284] 0,877
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	38 / 207 (18,4 %)	8 / 103 (7,8 %)	2,364 [1,145; 4,879] 0,020	0,362	2,670 [1,196; 5,959] 0,016	-10,590 [-18,530; -2,651] 0,009
	Nein	47 / 330 (14,2 %)	5 / 148 (3,4 %)	4,216 [1,712; 10,383] 0,002		4,750 [1,849; 12,204] 0,001	-10,864 [-15,899; -5,829] <0,001
Region	EU	20 / 119 (16,8 %)	3 / 51 (5,9 %)	2,857 [0,888; 9,190] 0,078	0,988	3,232 [0,915; 11,412] 0,068	-10,924 [-20,852; -0,997] 0,031
	US	44 / 261 (16,9 %)	7 / 125 (5,6 %)	3,010 [1,396; 6,492] 0,005		3,418 [1,493; 7,827] 0,004	-11,258 [-17,741; -4,776] <0,001
	ROW	21 / 157 (13,4 %)	3 / 75 (4,0 %)	3,344 [1,030; 10,861] 0,045		3,706 [1,069; 12,844] 0,039	-9,376 [-16,671; -2,081] 0,012

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Rasse	Weiss	70 / 420 (16,7 %)	10 / 187 (5,3 %)	3,117 [1,644; 5,909] <0,001	0,528	3,540 [1,781; 7,035] <0,001	-11,319 [-16,441; -6,198] <0,001
	Schwarz	13 / 100 (13,0 %)	2 / 57 (3,5 %)	3,705 [0,867; 15,838] 0,077		4,109 [0,893; 18,911] 0,070	-9,491 [-18,069; -0,913] 0,030
	Andere	2 / 17 (11,8 %)	1 / 7 (14,3 %)	0,824 [0,088; 7,684] 0,865		0,800 [0,061; 10,562] 0,865	2,521 [-29,880; 34,922] 0,879
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	11 / 69 (15,9 %)	2 / 27 (7,4 %)	2,152 [0,510; 9,079] 0,297	0,623	2,371 [0,489; 11,486] 0,284	-8,535 [-22,468; 5,399] 0,230
	Nicht-Hispanisch o. Latino	74 / 468 (15,8 %)	11 / 224 (4,9 %)	3,220 [1,744; 5,944] <0,001		3,637 [1,889; 7,001] <0,001	-10,901 [-15,527; -6,275] <0,001
Begleit-medikation	Ja	51 / 290 (17,6 %)	6 / 140 (4,3 %)	4,103 [1,805; 9,331] <0,001	0,260	4,766 [1,993; 11,398] <0,001	-13,300 [-19,221; -7,380] <0,001
	Nein	34 / 247 (13,8 %)	7 / 111 (6,3 %)	2,183 [0,999; 4,771] 0,050		2,372 [1,017; 5,530] 0,046	-7,459 [-14,034; -0,884] 0,026

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar

vs. = versus

RR = relatives Risiko

OR = Odds Ratio

ARR = Absolute Risikoreduktion

SAF = Safety Set

KI = Konfidenzintervall

Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 788 Patienten.

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-412: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Diarrhö: **milde Diarrhö**> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	70 / 401 (17,5 %)	11 / 179 (6,1 %)	2,841 [1,542; 5,232] < 0,001	0,246	3,230 [1,666; 6,263] < 0,001	-11,311 [-16,780; -5,842] < 0,001
	≥ 65 Jahre	27 / 136 (19,9 %)	9 / 72 (12,5 %)	1,588 [0,790; 3,193] 0,194		1,734 [0,767; 3,920] 0,186	-7,353 [-18,433; 3,727] 0,193
Geschlecht	Männlich	51 / 298 (17,1 %)	14 / 153 (9,2 %)	1,870 [1,070; 3,269] 0,028	0,297	2,050 [1,095; 3,837] 0,025	-7,964 [-14,675; -1,253] 0,020
	Weiblich	46 / 239 (19,2 %)	6 / 98 (6,1 %)	3,144 [1,388; 7,121] 0,006		3,655 [1,506; 8,866] 0,004	-13,124 [-20,536; -5,713] < 0,001
Dialysetyp	HD	93 / 498 (18,7 %)	19 / 235 (8,1 %)	2,310 [1,446; 3,690] < 0,001	0,723	2,611 [1,551; 4,392] < 0,001	-10,590 [-15,845; -5,334] < 0,001
	PD	4 / 39 (10,3 %)	1 / 16 (6,3 %)	1,641 [0,198; 13,571] 0,646		1,714 [0,177; 16,647] 0,642	-4,006 [-19,852; 11,839] 0,620
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	44 / 207 (21,3 %)	13 / 103 (12,6 %)	1,684 [0,951; 2,983] 0,074	0,178	1,869 [0,956; 3,653] 0,067	-8,635 [-17,936; 0,667] 0,069
	Nein	53 / 330 (16,1 %)	7 / 148 (4,7 %)	3,396 [1,582; 7,290] 0,002		3,854 [1,708; 8,697] 0,001	-11,331 [-16,896; -5,766] < 0,001
Region	EU	22 / 119 (18,5 %)	5 / 51 (9,8 %)	1,886 [0,756; 4,703] 0,174	0,623	2,087 [0,743; 5,859] 0,163	-8,683 [-20,239; 2,872] 0,141
	US	51 / 261 (19,5 %)	12 / 125 (9,6 %)	2,035 [1,126; 3,678] 0,019		2,287 [1,171; 4,465] 0,015	-9,940 [-17,573; -2,307] 0,011
	ROW	24 / 157 (15,3 %)	3 / 75 (4,0 %)	3,822 [1,188; 12,292] 0,024		4,331 [1,261; 14,876] 0,020	-11,287 [-18,895; -3,678] 0,004

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Rasse	Weiss	80 / 420 (19,0 %)	15 / 187 (8,0 %)	2,375 [1,406; 4,010] 0,001	0,815	2,698 [1,509; 4,824] <0,001	-11,026 [-16,849; -5,204] <0,001
	Schwarz	14 / 100 (14,0 %)	4 / 57 (7,0 %)	1,995 [0,689; 5,773] 0,203		2,157 [0,674; 6,899] 0,195	-6,982 [-17,036; 3,071] 0,173
	Andere	3 / 17 (17,6 %)	1 / 7 (14,3 %)	1,235 [0,154; 9,937] 0,843		1,286 [0,110; 15,003] 0,841	-3,361 [-37,752; 31,030] 0,848
Begleit-medikation	Ja	78 / 407 (19,2 %)	20 / 202 (9,9 %)	1,936 [1,220; 3,070] 0,005	0,975	2,157 [1,278; 3,642] 0,004	-9,264 [-15,340; -3,188] 0,003
	Nein	19 / 130 (14,6 %)	0 / 49 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 788 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-413: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Diarrhö: **Moderate Diarrhö**> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	0 / 26 (0,0 %)	1 / 12 (8,3 %)	n.a.	0,999	n.a.	n.a.
	≥ 65 Jahre	0 / 15 (0,0 %)	1 / 6 (16,7 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	0 / 25 (0,0 %)	2 / 9 (22,2 %)	n.a.	0,971	n.a.	n.a.
	Weiblich	0 / 16 (0,0 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Region	EU	0 / 35 (0,0 %)	2 / 14 (14,3 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	US	0 / 6 (0,0 %)	0 / 4 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	0 / 39 (0,0 %)	2 / 17 (11,8 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Schwarz	0 / 1 (0,0 %)	0 / 0 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Ander	0 / 1 (0,0 %)	0 / 1 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	0 / 22 (0,0 %)	2 / 10 (20,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Nein	0 / 19 (0,0 %)	0 / 8 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
KI = Konfidenzintervall Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 59 Patienten. Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-414: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Diarrhö: **Moderate Diarrhö**> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	19 / 401 (4,7 %)	1 / 179 (0,6 %)	8,481 [1,144; 62,866] 0,036	0,037	8,853 [1,176; 66,655] 0,034	-4,179 [-6,575; -1,784] <0,001
	≥ 65 Jahre	9 / 136 (6,6 %)	6 / 72 (8,3 %)	0,794 [0,294; 2,143] 0,649		0,780 [0,266; 2,284] 0,650	1,716 [-6,231; 9,663] 0,672
Geschlecht	Männlich	12 / 298 (4,0 %)	4 / 153 (2,6 %)	1,540 [0,505; 4,696] 0,448	0,667	1,563 [0,495; 4,930] 0,446	-1,412 [-4,841; 2,016] 0,419
	Weiblich	16 / 239 (6,7 %)	3 / 98 (3,1 %)	2,187 [0,652; 7,337] 0,205		2,272 [0,647; 7,980] 0,200	-3,633 [-8,404; 1,137] 0,136
Dialysetyp	HD	27 / 498 (5,4 %)	7 / 235 (3,0 %)	1,820 [0,804; 4,119] 0,151	0,982	1,867 [0,801; 4,352] 0,148	-2,443 [-5,452; 0,566] 0,111
	PD	1 / 39 (2,6 %)	0 / 16 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	13 / 207 (6,3 %)	4 / 103 (3,9 %)	1,617 [0,541; 4,836] 0,390	0,706	1,659 [0,527; 5,220] 0,387	-2,397 [-7,509; 2,716] 0,358
	Nein	15 / 330 (4,5 %)	3 / 148 (2,0 %)	2,242 [0,659; 7,628] 0,196		2,302 [0,656; 8,074] 0,193	-2,518 [-5,767; 0,730] 0,129
Region	EU	10 / 119 (8,4 %)	1 / 51 (2,0 %)	4,286 [0,563; 32,609] 0,160	0,616	4,587 [0,572; 36,817] 0,152	-6,443 [-12,915; 0,030] 0,051
	US	12 / 261 (4,6 %)	4 / 125 (3,2 %)	1,437 [0,473; 4,365] 0,523		1,458 [0,461; 4,614] 0,521	-1,398 [-5,472; 2,677] 0,501
	ROW	6 / 157 (3,8 %)	2 / 75 (2,7 %)	1,433 [0,296; 6,933] 0,655		1,450 [0,286; 7,362] 0,654	-1,155 [-5,952; 3,642] 0,637
Rasse	Weiss	25 / 420 (6,0 %)	5 / 187 (2,7 %)	2,226 [0,866;	0,458	2,304 [0,868;	-3,279 [-6,586; 0,029]

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
				5,725] 0,097		6,115] 0,094	0,052
	Schwarz	2 / 100 (2,0 %)	2 / 57 (3,5 %)	0,570 [0,083; 3,938] 0,569		0,561 [0,077; 4,096] 0,569	1,509 [-4,089; 7,106] 0,597
	Andere	1 / 17 (5,9 %)	0 / 7 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	3 / 69 (4,3 %)	0 / 27 (0,0 %)	n.a.	0,975	n.a.	n.a.
	Nicht-Hispanisch o. Latino	25 / 468 (5,3 %)	7 / 224 (3,1%)	1,709 [0,751; 3,892] 0,202		1,749 [0,745; 4,108] 0,199	-2,217 [-5,338; -0,905] 0,164
Begleit-medikation	Ja	14 / 290 (4,8 %)	5 / 140 (3,6 %)	1,352 [0,497; 3,678] 0,555	0,350	1,370 [0,483; 3,881] 0,554	-1,256 [-5,280; 2,768] 0,541
	Nein	14 / 247 (5,7 %)	2 / 111 (1,8 %)	3,146 [0,727; 13,607] 0,125		3,275 [0,731; 14,661] 0,121	-3,866 [-7,746; 0,013] 0,051

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 788 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-415: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Diarrhö: **Moderate Diarrhö**> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	20 / 401 (5,0 %)	1 / 179 (0,6 %)	8,928 [1,207; 66,008] 0,032	0,016	9,344 [1,244; 70,172] 0,030	-4,429 [-6,874; -1,984] < 0,001
	≥ 65 Jahre	11 / 136 (8,1 %)	9 / 72 (12,5 %)	0,647 [0,281; 1,489] 0,306		0,616 [0,243; 1,564] 0,308	4,412 [-5,051; 13,874] 0,361
Geschlecht	Männlich	13 / 298 (4,4 %)	7 / 153 (4,6 %)	0,953 [0,388; 2,340] 0,917	0,210	0,951 [0,372; 2,436] 0,917	0,213 [-3,924; 4,349] 0,920
	Weiblich	18 / 239 (7,5 %)	3 / 98 (3,1 %)	2,460 [0,741; 8,164] 0,141		2,579 [0,742; 8,963] 0,136	-4,470 [-9,380; 0,440] 0,074
Dialysetyp	HD	30 / 498 (6,0 %)	10 / 235 (4,3 %)	1,416 [0,704; 2,847] 0,330	0,980	1,442 [0,693; 3,002] 0,328	-1,769 [-5,175; 1,638] 0,309
	PD	1 / 39 (2,6 %)	0 / 16 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	13 / 207 (6,3 %)	7 / 103 (6,8 %)	0,924 [0,380; 2,246] 0,862	0,163	0,919 [0,355; 2,378] 0,862	0,516 [-5,567; 6,599] 0,868
	Nein	18 / 330 (5,5 %)	3 / 148 (2,0 %)	2,691 [0,805; 8,995] 0,108		2,788 [0,809; 9,617] 0,104	-3,428 [-6,835; -0,020] 0,049
Region	EU	10 / 119 (8,4 %)	2 / 51(3,9 %)	2,143 [0,487; 9,435] 0,314	0,740	2,248 [0,475; 10,645] 0,307	-4,482 [-12,009; 3,046] 0,243
	US	14 / 261 (5,4 %)	6 / 125 (4,8 %)	1,117 [0,440; 2,839] 0,815		1,124 [0,421; 2,998] 0,815	-0,564 [-5,323; 4,195] 0,816
	ROW	7 / 157 (4,5 %)	2 / 75 (2,7 %)	1,672 [0,356; 7,855] 0,515		1,703 [0,345; 8,404] 0,513	-1,792 [-6,749; 3,165] 0,479
Rasse	Weiss	27 / 420 (6,4 %)	7 / 187 (3,7 %)	1,717 [0,761;	0,309	1,767 [0,755;	-2,685 [-6,369; 0,998]

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
				3,873] 0,192		4,132] 0,189	0,153
	Schwarz	2 / 100 (2,0 %)	3 / 57 (5,3 %)	0,380 [0,065; 2,207] 0,281		0,367 [0,060; 2,267] 0,281	3,263 [-3,306; 9,832] 0,330
	Andere	2 / 17 (11,8 %)	0 / 7 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	21 / 407 (5,2 %)	9 / 202 (4,5 %)	1,158 [0,540; 2,482] 0,706	0,279	1,167 [0,524; 2,596] 0,706	-0,704 [-4,357; 2,949] 0,706
	Nein	10 / 130 (7,7 %)	1 / 49 (2,0 %)	3,769 [0,495; 28,676] 0,200		4,000 [0,498; 32,104] 0,192	-5,651 [-11,875; 0,572] 0,075

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 788 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-416: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Diarrhö: **schwere Diarrhö**> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	0 / 26 (0,0 %)	0 / 12 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	≥ 65 Jahre	0 / 15 (0,0 %)	0 / 6 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	0 / 25 (0,0 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Weiblich	0 / 16 (0,0 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Region	EU	0 / 35 (0,0 %)	0 / 14 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	US	0 / 6 (0,0 %)	0 / 4 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	0 / 39 (0,0 %)	0 / 17 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Schwarz	0 / 1 (0,0 %)	0 / 0 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 1 (0,0 %)	0 / 1 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	0 / 22 (0,0 %)	0 / 10 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Nein	0 / 19 (0,0 %)	0 / 8 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
KI = Konfidenzintervall Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 59 Patienten. Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-417: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Diarrhö: **schwere Diarrhö**> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	0 / 401 (0,0 %)	1 / 179 (0,6 %)	n.a.	0,954	n.a.	n.a.
	≥ 65 Jahre	1 / 136 (0,7 %)	0 / 72 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	1 / 298 (0,3 %)	1 / 153 (0,7 %)	0,513 [0,032; 8,152] 0,637	0,998	0,512 [0,032; 8,239] 0,637	0,318 [-1,122; 1,758] 0,665
	Weiblich	0 / 239 (0,0 %)	0 / 98 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Dialysetyp	HD	1 / 498 (0,2 %)	1 / 235 (0,4 %)	0,472 [0,030; 7,512] 0,595	n.a.	0,471 [0,029; 7,560] 0,595	0,225 [-0,697; 1,147] 0,633
	PD	0 / 39 (0,0 %)	0 / 16 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	1 / 207 (0,5 %)	1 / 103 (1,0 %)	0,498 [0,031; 7,875] 0,620	n.a.	0,495 [0,031; 7,997] 0,620	0,488 [-1,638; 2,613] 0,653
	Nein	0 / 330 (0,0 %)	0 / 148 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Region	EU	0 / 119 (0,0 %)	0 / 51 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	US	1 / 261 (0,4 %)	1 / 125 (0,8 %)	0,479 [0,030; 7,594] 0,602		0,477 [0,030; 7,688] 0,602	0,417 [-1,322; 2,155] 0,638
	ROW	0 / 157 (0,0 %)	0 / 75 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	1 / 420 (0,2 %)	1 / 187 (0,5 %)	0,445 [0,028; 7,080] 0,566	n.a.	0,444 [0,028; 7,135] 0,567	0,297 [-0,851; 1,444] 0,612
	Schwarz	0 / 100 (0,0 %)	0 / 57 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 17 (0,0 %)	0 / 7 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Ethnizität	Hispanisch	0 / 69 (0,0 %)	0 / 27 (0,0 %)	n.a.	0,999	n.a.	n.a.

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
	o. Latino						
	Nicht-Hispanisch o. Latino	1 / 468 (0,2 %)	1 / 224 (0,4 %)	0,479 [0,030; 7,617] 0,602		0,478 [0,030; 7,669] 0,602	0,233 [-0,737; 1,203] 0,638
Begleit-medikation	Ja	0 / 290 (0,0 %)	1 / 140 (0,7 %)	n.a.	0,948	n.a.	n.a.
	Nein	1 / 247 (0,4 %)	0 / 111 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 788 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-418: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Diarrhö: **schwere Diarrhö**> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	0 / 401 (0,0 %)	1 / 179 (0,6 %)	0,000 1,000	0,971	0,000 1,000	n.a.
	≥ 65 Jahre	1 / 136 (0,7 %)	1 / 72 (1,4 %)	0,529 [0,034; 8,340] 0,651		0,526 [0,032; 8,534] 0,651	0,654 [-2,427; 3,734] 0,677
Geschlecht	Männlich	1 / 298 (0,3 %)	1 / 153 (0,7 %)	0,513 [0,032; 8,152] 0,637	0,977	0,512 [0,032; 8,239] 0,637	0,318 [-1,122; 1,758] 0,665
	Weiblich	0 / 239 (0,0 %)	1 / 98 (1,0 %)	0,000 1,000		0,000 1,000	n.a.
Dialysetyp	HD	1 / 498 (0,2 %)	2 / 235 (0,9 %)	0,236 [0,022; 2,589] 0,237	n.a.	0,234 [0,021; 2,598] 0,237	0,650 [-0,593; 1,894] 0,305
	PD	0 / 39 (0,0 %)	0 / 16 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	1 / 207 (0,5 %)	1 / 103 (1,0 %)	0,498 [0,031; 7,875] 0,620	0,974	0,495 [0,031; 7,997] 0,620	0,488 [-1,638; 2,613] 0,653
	Nein	0 / 330 (0,0 %)	1 / 148 (0,7 %)	0,000 1,000		0,000 1,000	n.a.
Region	EU	0 / 119(0,0 %)	0 / 51(0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	US	1 / 261 (0,4 %)	2 / 125 (1,6 %)	0,239 [0,022; 2,616] 0,241		0,237 [0,021; 2,634] 0,241	1,217 [-1,124; 3,558] 0,308
	ROW	0 / 157 (0,0 %)	0 / 75 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	1 / 420 (0,2 %)	2 / 187 (1,1 %)	0,223 [0,020; 2,440] 0,219	n.a.	0,221 [0,020; 2,450] 0,219	0,831 [-0,723; 2,385] 0,294

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
	Schwarz	0 / 100 (0,0 %)	0 / 57 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 17 (0,0 %)	0 / 7 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	0 / 407 (0,0 %)	2 / 202 (1,0 %)	n.a.	0,953	n.a.	n.a.
	Nein	1 / 130 (0,8 %)	0 / 49 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 788 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

4.3.1.3.4.4.11 <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen> – RCT

Tabelle 4-419: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **Übelkeit**> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	0 / 26 (0,0 %)	0 / 12 (0,0 %)	n.a.	0,998	n.a.	n.a.
	≥ 65 Jahre	1 / 15 (6,7 %)	1 / 6 (16,7 %)	0,400 [0,030; 5,413] 0,491		0,357 [0,019; 6,850] 0,495	10,000 [-25,182; 45,182] 0,577
Geschlecht	Männlich	0 / 25 (0,0 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Weiblich	1 / 16 (6,3 %)	1 / 9 (11,1 %)	0,563 [0,040; 7,952] 0,670		0,533 [0,029; 9,708] 0,671	4,861 [-20,125; 29,847] 0,703
Region	EU	1 / 35 (2,9 %)	1 / 14 (7,1 %)	0,400 [0,027; 5,962] 0,506	n.a.	0,382 [0,022; 6,574] 0,508	4,286 [-10,792; 19,364] 0,577
	US	0 / 6 (0,0 %)	0 / 4 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	1 / 39 (2,6 %)	1 / 17 (5,9 %)	0,436 [0,029; 6,569] 0,549	n.a.	0,421 [0,025; 7,154] 0,550	3,318 [-9,259; 15,895] 0,605
	Schwarz	0 / 1 (0,0 %)	0 / 0 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 1 (0,0 %)	0 / 1 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	0 / 22 (0,0 %)	1 / 10 (10,0 %)	n.a.	0,948	n.a.	n.a.
	Nein	1 / 19 (5,3 %)	0 / 8 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 59 Patienten.

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
vs. = versus RR = relatives Risiko OR = Odds Ratio ARR = Absolute Risikoreduktion SAF = Safety Set KI = Konfidenzintervall Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-420: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **Übelkeit (SUE)**> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	**Sub-gruppen-merkmal**	**PA21**	**SevHCl**	**PA21 vs. Sevelamer HCl**			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert**	**P-Wert der Inter-aktion**	**Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert**	**Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert**
Altersgruppe	< 65 Jahre	0 / 26 (0,0 %)	0 / 12 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	≥ 65 Jahre	0 / 15 (0,0 %)	0 / 6 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	0 / 25 (0,0 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Weiblich	0 / 16 (0,0 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Region	EU	0 / 35 (0,0 %)	0 / 14 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	US	0 / 6 (0,0 %)	0 / 4 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	0 / 39 (0,0 %)	0 / 17 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Schwarz	0 / 1 (0,0 %)	0 / 0 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 1 (0,0 %)	0 / 1 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	0 / 22 (0,0 %)	0 / 10 (0,0 %)	n.a.	n.a	n.a.	n.a.
	Nein	0 / 19 (0,0 %)	0 / 8 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
KI = Konfidenzintervall Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 59 Patienten. Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-421: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **Übelkeit**> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	29 / 401 (7,2 %)	25 / 179 (14,0 %)	0,518 [0,312; 0,858] 0,011	0,946	0,480 [0,272; 0,847] 0,011	6,735 [0,660; 12,809] 0,030
	≥ 65 Jahre	8 / 136 (5,9 %)	8 / 72 (11,1 %)	0,529 [0,207; 1,352] 0,184		0,500 [0,179; 1,393] 0,185	5,229 [-3,483; 13,941] 0,239
Geschlecht	Männlich	15 / 298 (5,0 %)	21 / 153 (13,7 %)	0,367 [0,195; 0,691] 0,002	0,134	0,333 [0,166; 0,667] 0,002	8,692 [2,293; 15,091] 0,008
	Weiblich	22 / 239 (9,2 %)	12 / 98 (12,2 %)	0,752 [0,387; 1,459] 0,399		0,727 [0,344; 1,533] 0,402	3,040 [-4,884; 10,964] 0,452
Dialysetyp	HD	36 / 498 (7,2 %)	30 / 235 (12,8 %)	0,566 [0,358; 0,896] 0,015	0,209	0,532 [0,319; 0,888] 0,016	5,537 [0,395; 10,679] 0,035
	PD	1 / 39 (2,6 %)	3 / 16 (18,8 %)	0,137 [0,015; 1,218] 0,075		0,114 [0,011; 1,195] 0,070	16,186 [-5,618; 37,990] 0,146

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	16 / 207 (7,7 %)	15 / 103 (14,6 %)	0,531 [0,273; 1,031] 0,061	0,998	0,491 [0,233; 1,039] 0,063	6,834 [-1,452; 15,120] 0,106
	Nein	21 / 330 (6,4 %)	18 / 148 (12,2 %)	0,523 [0,287; 0,952] 0,034		0,491 [0,253; 0,952] 0,035	5,799 [-0,445; 12,042] 0,069
Region	EU	13 / 119 (10,9 %)	6 / 51 (11,8 %)	0,929 [0,374; 2,307] 0,873	0,297	0,920 [0,329; 2,572] 0,873	0,840 [-10,290; 11,970] 0,882
	US	18 / 261 (6,9 %)	18 / 125 (14,4 %)	0,479 [0,258; 0,888] 0,019		0,440 [0,220; 0,879] 0,020	7,503 [0,128; 14,879] 0,046
	ROW	6 / 157 (3,8 %)	9 / 75 (12,0 %)	0,318 [0,118; 0,862] 0,024		0,291 [0,100; 0,852] 0,024	8,178 [-0,237; 16,593] 0,057
Rasse	Weiss	27 / 420 (6,4 %)	23 / 187 (12,3 %)	0,523 [0,308; 0,887] 0,016	0,931	0,490 [0,273; 0,880] 0,017	5,871 [0,290; 11,452] 0,039
	Schwarz	8 / 100 (8,0 %)	8 / 57 (14,0 %)	0,570 [0,226; 1,437] 0,233		0,533 [0,188; 1,506] 0,235	6,035 [-5,160; 17,230] 0,291
	Andere	2 / 17 (11,8 %)	2 / 7 (28,6 %)	0,412 [0,071; 2,372] 0,321		0,333 [0,037; 3,026] 0,329	16,807 [-26,016; 59,629] 0,442
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	4 / 69 (5,8 %)	3 / 27 (11,1 %)	0,522 [0,125; 2,179] 0,372	0,997	0,492 [0,103; 2,363] 0,376	5,314 [-8,483; 19,111] 0,450
	Nicht-Hispanisch o. Latino	33 / 468 (7,1 %)	30 / 224 (13,4 %)	0,526 [0,330; 0,841] 0,007		0,491 [0,291; 0,827] 0,008	6,342 [0,979; 11,704] 0,020
Begleit-medikation	Ja	23 / 290 (7,9 %)	16 / 140 (11,4 %)	0,694 [0,379; 1,271] 0,237	0,174	0,668 [0,341; 1,308] 0,239	3,498 [-2,973; 9,968] 0,289
	Nein	14 / 247 (5,7 %)	17 / 111 (15,3 %)	0,370 [0,189; 0,724] 0,004		0,332 [0,157; 0,701] 0,004	9,647 [1,785; 17,510] 0,016

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar vs. = versus RR = relatives Risiko OR = Odds Ratio ARR = Absolute Risikoreduktion SAF = Safety Set KI = Konfidenzintervall Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 788 Patienten. Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-422: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **Übelkeit (SUE)**> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	**Sub-gruppen-merkmal**	**PA21**	**SevCa**	**PA21 vs. Sevelamerkarbonat**			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert**	**P-Wert der Inter-aktion**	**Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert**	**Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert**
Altersgruppe	< 65 Jahre	0 / 401 (0,0 %)	0 / 179 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	≥ 65 Jahre	0 / 136 (0,0 %)	0 / 72 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	0 / 298 (0,0 %)	0 / 153 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Weiblich	0 / 239 (0,0 %)	0 / 98 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Dialysetyp	HD	0 / 498 (0,0 %)	0 / 235 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	PD	0 / 39 (0,0 %)	0 / 16 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	0 / 207 (0,0 %)	0 / 103 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Nein	0 / 330 (0,0 %)	0 / 148 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Region	EU	0 / 119 (0,0 %)	0 / 51 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	US	0 / 261 (0,0 %)	0 / 125 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	ROW	0 / 157 (0,0 %)	0 / 75 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	0 / 420 (0,0 %)	0 / 187 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Schwarz	0 / 100 (0,0 %)	0 / 57 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 17 (0,0 %)	0 / 7 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	0 / 69 (0,0 %)	0 / 27 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Nicht-Hispanisch	0 / 468 (0,0 %)	0 / 224 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
	o. Latino						
Begleit-medikation	Ja	0 / 290 (0,0 %)	0 / 140 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Nein	0 / 247 (0,0 %)	0 / 111 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 788 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-423: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **Übelkeit**> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	39 / 401 (9,7 %)	28 / 179 (15,6 %)	0,622 [0,395; 0,977] 0,040	0,267	0,581 [0,345; 0,979] 0,041	5,917 [-0,632; 12,466] 0,077
	≥ 65 Jahre	9 / 136 (6,6 %)	13 / 72 (18,1 %)	0,367 [0,165; 0,816] 0,014		0,322 [0,130; 0,794] 0,014	11,438 [0,713; 22,163] 0,037
Geschlecht	Männlich	23 / 298 (7,7 %)	26 / 153 (17,0 %)	0,454 [0,268; 0,769] 0,003	0,324	0,409 [0,224; 0,744] 0,003	9,275 [2,022; 16,529] 0,012
	Weiblich	25 / 239 (10,5 %)	15 / 98 (15,3 %)	0,683 [0,377; 1,240] 0,210		0,646 [0,325; 1,287] 0,214	4,846 [-3,918; 13,610] 0,278
Dialysetyp	HD	47 / 498 (9,4 %)	38 / 235 (16,2 %)	0,584 [0,392; 0,869] 0,008	0,203	0,540 [0,341; 0,855] 0,009	6,732 [0,926; 12,539] 0,023
	PD	1 / 39 (2,6 %)	3 / 16 (18,8 %)	0,137 [0,015; 1,218] 0,075		0,114 [0,011; 1,195] 0,070	16,186 [-5,618; 37,990] 0,146
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	22 / 207 (10,6 %)	20 / 103 (19,4 %)	0,547 [0,313; 0,956] 0,034	0,918	0,494 [0,255; 0,953] 0,036	8,789 [-0,810; 18,389] 0,073
	Nein	26 / 330 (7,9 %)	21 / 148 (14,2 %)	0,555 [0,323; 0,954] 0,033		0,517 [0,281; 0,953] 0,035	6,310 [-0,472; 13,093] 0,068
Region	EU	17 / 119(14,3 %)	7 / 51(13,7 %)	1,041 [0,460; 2,356] 0,924	0,191	1,048 [0,406; 2,705] 0,923	-0,560 [-12,787; 11,667] 0,928
	US	24 / 261 (9,2 %)	25 / 125 (20,0 %)	0,460 [0,274; 0,772] 0,003		0,405 [0,221; 0,743] 0,004	10,805 [2,144; 19,465] 0,014
	ROW	7 / 157 (4,5 %)	9 / 75 (12,0 %)	0,372 [0,144; 0,959] 0,041		0,342 [0,122; 0,958] 0,041	7,541 [-0,966; 16,049] 0,082

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Rasse	Weiss	35 / 420 (8,3 %)	29 / 187 (15,5 %)	0,537 [0,339; 0,852] 0,008	0,903	0,495 [0,293; 0,838] 0,009	7,175 [0,891; 13,458] 0,025
	Schwarz	9 / 100 (9,0 %)	10 / 57 (17,5 %)	0,513 [0,222; 1,188] 0,119		0,465 [0,177; 1,222] 0,120	8,544 [-3,818; 20,905] 0,176
	Andere	4 / 17 (23,5 %)	2 / 7 (28,6 %)	0,824 [0,193; 3,515] 0,793		0,769 [0,106; 5,606] 0,796	5,042 [-40,780; 50,864] 0,829
Begleit-medikation	Ja	39 / 407 (9,6 %)	35 / 202 (17,3 %)	0,553 [0,362; 0,845] 0,006	0,931	0,506 [0,309; 0,827] 0,007	7,744 [1,264; 14,225] 0,019
	Nein	9 / 130 (6,9 %)	6 / 49 (12,2 %)	0,565 [0,212; 1,505] 0,254		0,533 [0,179; 1,586] 0,258	5,322 [-5,470; 16,113] 0,334

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 788 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-424: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **Übelkeit (SUE)**> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	**Sub-gruppen-merkmal**	**PA21**	**SevCa**	**PA21 vs. Sevelamer -karbonat**			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert**	**P-Wert der Inter-aktion**	**Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert**	**Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert**
Altersgruppe	< 65 Jahre	0 / 401 (0,0 %)	0 / 179 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	≥ 65 Jahre	0 / 136 (0,0 %)	0 / 72 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	0 / 298(0,0 %)	0 / 153 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Weiblich	0 / 239 (0,0 %)	0 / 98(0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Dialysetyp	HD	0 / 498 (0,0 %)	0 / 235(0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	PD	0 / 39 (0,0 %)	0 / 16 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	0 / 207 (0,0 %)	0 / 103 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Nein	0 / 330 (0,0 %)	0 / 148 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Region	EU	0 / 119(0,0 %)	0 / 51(0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	US	0 / 261 (0,0 %)	0 / 125 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	ROW	0 / 157 (0,0 %)	0 / 75 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	0 / 420 (0,0 %)	0 / 187 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Schwarz	0 / 100 (0,0 %)	0 / 57 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 17 (0,0 %)	0 / 7 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	0 / 407 (0,0 %)	0 / 202 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Nein	0 / 130 (0,0 %)	0 / 49 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.							

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamer -karbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar vs. = versus RR = relatives Risiko OR = Odds Ratio ARR = Absolute Risikoreduktion SAF = Safety Set KI = Konfidenzintervall Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 788 Patienten. Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-425: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **Erbrechen**> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	**Sub-gruppen-merkmal**	**PA21**	**SevHCl**	**PA21 vs. Sevelamer HCl**			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert**	**P-Wert der Inter-aktion**	**Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert**	**Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert**
Altersgruppe	< 65 Jahre	0 / 26 (0,0 %)	1 / 12 (8,3 %)	n.a.	0,953	n.a.	n.a.
	≥ 65 Jahre	1 / 15 (6,7 %)	0 / 6 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	0 / 25 (0,0 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Weiblich	1 / 16 (6,3 %)	1 / 9 (11,1 %)	0,563 [0,040; 7,952] 0,670		0,533 [0,029; 9,708] 0,671	4,861 [-20,125; 29,847] 0,703
Region	EU	1 / 35 (2,9 %)	1 / 14 (7,1 %)	0,400 [0,027; 5,962] 0,506	n.a.	0,382 [0,022; 6,574] 0,508	4,286 [-10,792; 19,364] 0,577
	US	0 / 6 (0,0 %)	0 / 4 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	1 / 39 (2,6 %)	1 / 17 (5,9 %)	0,436 [0,029; 6,569] 0,549	n.a.	0,421 [0,025; 7,154] 0,550	3,318 [-9,259; 15,895] 0,605
	Schwarz	0 / 1 (0,0 %)	0 / 0 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 1 (0,0 %)	0 / 1 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	0 / 22 (0,0 %)	0 / 10 (0,0 %)	n.a.	0,998	n.a.	n.a.
	Nein	1 / 19 (5,3 %)	1 / 8 (12,5 %)	0,421 [0,030; 5,935] 0,522		0,389 [0,021; 7,111] 0,524	7,237 [-19,346; 33,820] 0,594

In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
OR = Odds Ratio ARR = Absolute Risikoreduktion SAF = Safety Set KI = Konfidenzintervall Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 59 Patienten. Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-426: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **Erbrechen (SUE)**> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	**Sub-gruppen-merkmal**	**PA21**	**SevHCl**	**PA21 vs. Sevelamer HCl**			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert**	**P-Wert der Inter-aktion**	**Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert**	**Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert**
Altersgruppe	< 65 Jahre	0 / 26(0,0 %)	0 / 12 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	≥ 65 Jahre	0 / 15 (0,0 %)	0 / 6 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	0 / 25 (0,0 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Weiblich	0 / 16 (0,0 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Region	EU	0 / 35 (0,0 %)	0 / 14 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	US	0 / 6 (0,0 %)	0 / 4 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	0 / 39 (0,0 %)	0 / 17 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Schwarz	0 / 1 (0,0 %)	0 / 0 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 1 (0,0 %)	0 / 1 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	0 / 22 (0,0 %)	0 / 10 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Nein	0 / 19 (0,0 %)	0 / 8 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
KI = Konfidenzintervall Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 59 Patienten. Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-427: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **Erbrechen**> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	19 / 401 (4,7 %)	8 / 179 (4,5 %)	1,060 [0,473; 2,376] 0,887	0,050	1,063 [0,456; 2,476] 0,887	-0,269 [-4,028; 3,490] 0,889
	≥ 65 Jahre	3 / 136 (2,2 %)	7 / 72 (9,7 %)	0,227 [0,060; 0,851] 0,028		0,209 [0,052; 0,836] 0,027	7,516 [-0,106; 15,139] 0,053
Geschlecht	Männlich	9 / 298 (3,0 %)	7 / 153 (4,6 %)	0,660 [0,251; 1,738] 0,401	0,996	0,650 [0,237; 1,779] 0,401	1,555 [-2,367; 5,477] 0,437
	Weiblich	13 / 239 (5,4 %)	8 / 98 (8,2 %)	0,666 [0,285; 1,557] 0,349		0,647 [0,259; 1,614] 0,351	2,724 [-3,659; 9,107] 0,403
Dialysetyp	HD	22 / 498 (4,4 %)	13 / 235 (5,5 %)	0,799 [0,410; 1,557] 0,509	0,966	0,789 [0,390; 1,596] 0,510	1,114 [-2,414; 4,643] 0,536
	PD	0 / 39 (0,0 %)	2 / 16 (12,5 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	9 / 207 (4,3 %)	8 / 103 (7,8 %)	0,560 [0,223; 1,408] 0,218	0,540	0,540 [0,202; 1,443] 0,219	3,419 [-2,667; 9,505] 0,271
	Nein	13 / 330 (3,9 %)	7 / 148 (4,7 %)	0,833 [0,339; 2,045] 0,690		0,826 [0,323; 2,115] 0,690	0,790 [-3,316; 4,897] 0,706
Region	EU	11 / 119 (9,2 %)	3 / 51 (5,9 %)	1,571 [0,458; 5,396] 0,473	0,211	1,630 [0,435; 6,107] 0,469	-3,361 [-11,972; 5,250] 0,444
	US	10 / 261 (3,8 %)	10 / 125 (8,0 %)	0,479 [0,205; 1,121] 0,090		0,458 [0,186; 1,131] 0,091	4,169 [-1,329; 9,666] 0,137
	ROW	1 / 157 (0,6 %)	2 / 75 (2,7 %)	0,239 [0,022; 2,593] 0,239		0,234 [0,021; 2,622] 0,239	2,030 [-1,871; 5,931] 0,308
Rasse	Weiss	16 / 420 (3,8 %)	13 / 187 (7,0 %)	0,548 [0,269; 1,116] 0,097	0,455	0,530 [0,250; 1,126] 0,099	3,142 [-1,073; 7,357] 0,144

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
	Schwarz	4 / 100 (4,0 %)	1 / 57 (1,8 %)	2,280 [0,261; 19,910] 0,456		2,333 [0,254; 21,397] 0,454	-2,246 [-7,460; 2,969] 0,399
	Andere	2 / 17 (11,8 %)	1 / 7 (14,3 %)	0,824 [0,088; 7,684] 0,865		0,800 [0,061; 10,562] 0,865	2,521 [-29,880; 34,922] 0,879
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	4 / 69 (5,8 %)	2 / 27 (7,4 %)	0,783 [0,152; 4,027] 0,769	0,861	0,769 [0,132; 4,466] 0,770	1,610 [-10,123; 13,343] 0,788
	Nicht-Hispanisch o. Latino	18 / 468 (3,8 %)	13 / 224 (5,8 %)	0,663 [0,331; 1,328] 0,246		0,649 [0,312; 1,350] 0,247	1,957 [-1,663; 5,578] 0,289
Begleit-medikation	Ja	13 / 290 (4,5 %)	10 / 140 (7,1 %)	0,628 [0,282; 1,396] 0,253	0,703	0,610 [0,261; 1,428] 0,255	2,660 [-2,393; 7,714] 0,302
	Nein	9 / 247 (3,6 %)	5 / 111 (4,5 %)	0,809 [0,277; 2,358] 0,698		0,802 [0,262; 2,449] 0,698	0,861 [-3,750; 5,471] 0,714

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar

vs. = versus

RR = relatives Risiko

OR = Odds Ratio

ARR = Absolute Risikoreduktion

SAF = Safety Set

KI = Konfidenzintervall

Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 788 Patienten.

Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-428: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **Erbrechen (SUE)**> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	**Sub-gruppen-merkmal**	**PA21**	**SevCa**	**PA21 vs. Sevelamerkarbonat**			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert**	**P-Wert der Inter-aktion**	**Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert**	**Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert**
Altersgruppe	< 65 Jahre	1 / 401 (0,2 %)	0 / 179 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	≥ 65 Jahre	0 / 136 (0,0 %)	0 / 72 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	0 / 298 (0,0 %)	0 / 153 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Weiblich	1 / 239 (0,4 %)	0 / 98 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Dialysetyp	HD	1 / 498 (0,2 %)	0 / 235 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	PD	0 / 39 (0,0 %)	0 / 16 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	1 / 207 (0,5 %)	0 / 103 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Nein	0 / 330 (0,0 %)	0 / 148 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Region	EU	0 / 119 (0,0 %)	0 / 51 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	US	1 / 261 (0,4 %)	0 / 125 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	ROW	0 / 157 (0,0 %)	0 / 75 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	1 / 420 (0,2 %)	0 / 187 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Schwarz	0 / 100 (0,0 %)	0 / 57 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 17 (0,0 %)	0 / 7 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	1 / 69 (1,4 %)	0 / 27 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Nicht-Hispanisch	0 / 468 (0,0 %)	0 / 224 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
	o. Latino						
Begleit-medikation	Ja	0 / 290 (0,0 %)	0 / 140 (0,0 %)	n.a.	0,977	n.a.	n.a.
	Nein	1 / 247 (0,4 %)	0 / 111 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 788 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-429: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **Erbrechen**> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	26 / 401 (6,5 %)	14 / 179 (7,8 %)	0,829 [0,444; 1,549] 0,557	0,040	0,817 [0,416; 1,605] 0,558	1,337 [-3,458; 6,133] 0,585
	≥ 65 Jahre	5 / 136 (3,7 %)	11 / 72 (15,3 %)	0,241 [0,087; 0,666] 0,006		0,212 [0,070; 0,636] 0,006	11,601 [2,015; 21,188] 0,018
Geschlecht	Männlich	17 / 298 (5,7 %)	11 / 153 (7,2 %)	0,793 [0,381; 1,651] 0,536	0,191	0,781 [0,356; 1,712] 0,537	1,485 [-3,555; 6,525] 0,564
	Weiblich	14 / 239 (5,9 %)	14 / 98 (14,3 %)	0,410 [0,203; 0,828] 0,013		0,373 [0,171; 0,816] 0,014	8,428 [0,340; 16,516] 0,041
Dialysetyp	HD	31 / 498 (6,2 %)	23 / 235 (9,8 %)	0,636 [0,379; 1,066] 0,086	0,974	0,612 [0,348; 1,075] 0,087	3,562 [-0,998; 8,123] 0,126
	PD	0 / 39 (0,0 %)	2 / 16 (12,5 %)	0,000 1,000		0,000 1,000	n.a.
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	14 / 207 (6,8 %)	13 / 103 (12,6 %)	0,536 [0,262; 1,098] 0,088	0,718	0,502 [0,227; 1,112] 0,090	5,858 [-1,864; 13,580] 0,137
	Nein	17 / 330 (5,2 %)	12 / 148 (8,1 %)	0,635 [0,311; 1,296] 0,213		0,616 [0,286; 1,324] 0,214	2,957 [-2,244; 8,157] 0,265
Region	EU	12 / 119(10,1 %)	6 / 51(11,8 %)	0,857 [0,340; 2,158] 0,744	0,521	0,841 [0,297; 2,380] 0,744	1,681 [-9,327; 12,688] 0,765
	US	18 / 261 (6,9 %)	17 / 125 (13,6 %)	0,507 [0,271; 0,950] 0,034		0,471 [0,234; 0,948] 0,035	6,703 [-0,504; 13,911] 0,068
	ROW	1 / 157 (0,6 %)	2 / 75 (2,7 %)	0,239 [0,022; 2,593] 0,239		0,234 [0,021; 2,622] 0,239	2,030 [-1,871; 5,931] 0,308
Rasse	Weiss	19 / 420 (4,5 %)	18 / 187 (9,6 %)	0,470 [0,253; 0,875]	0,441	0,445 [0,228;	5,102 [0,212; 9,992]

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
				0,017		0,869] 0,018	0,041
	Schwarz	8 / 100 (8,0 %)	6 / 57 (10,5 %)	0,760 [0,278; 2,081] 0,593		0,739 [0,243; 2,248] 0,594	2,526 [-7,557; 12,610] 0,623
	Andere	4 / 17 (23,5 %)	1 / 7 (14,3 %)	1,647 [0,221; 12,253] 0,626		1,846 [0,168; 20,255] 0,616	-9,244 [-45,516; 27,028] 0,617
Begleit-medikation	Ja	23 / 407 (5,7 %)	24 / 202 (11,9 %)	0,476 [0,275; 0,821] 0,008	0,080	0,444 [0,244; 0,809] 0,008	6,230 [0,945; 11,515] 0,021
	Nein	8 / 130 (6,2 %)	1 / 49 (2,0 %)	3,015 [0,387; 23,487] 0,292		3,148 [0,383; 25,845] 0,286	-4,113 [-9,960; 1,734] 0,168

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar

vs. = versus

RR = relatives Risiko

OR = Odds Ratio

ARR = Absolute Risikoreduktion

SAF = Safety Set

KI = Konfidenzintervall

Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 788 Patienten.

Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-430: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **Erbrechen (SUE)**> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	**Sub-gruppen-merkmal**	**PA21**	**SevCa**	**PA21 vs. Sevelamer karbonat**			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert**	**P-Wert der Inter-aktion**	**Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert**	**Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert**
Altersgruppe	< 65 Jahre	1 / 401 (0,2 %)	1 / 179 (0,6 %)	0,446 [0,028; 7,097] 0,568	n.a.	0,445 [0,028; 7,155] 0,568	0,309 [-0,890; 1,508] 0,613
	≥ 65 Jahre	0 / 136 (0,0 %)	0 / 72 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	0 / 298(0,0 %)	1 / 153 (0,7 %)	n.a.	0,950	n.a.	n.a.
	Weiblich	1 / 239(0,4 %)	0 / 98 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Dialysetyp	HD	1 / 498 (0,2 %)	1 / 235 (0,4 %)	0,472 [0,030; 7,512] 0,595	n.a.	0,471 [0,029; 7,560] 0,595	0,225 [-0,697; 1,147] 0,633
	PD	0 / 39 (0,0 %)	0 / 16 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	1 / 207 (0,5 %)	1 / 103 (1,0 %)	0,498 [0,031;7,875] 0,620	n.a.	0,495 [0,031; 7,997] 0,620	0,488 [-1,638; 2,613] 0,653
	Nein	0 / 330 (0,0 %)	0 / 148 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Region	EU	0 / 119(0,0 %)	0 / 51(0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	US	1 / 261 (0,4 %)	1 / 125 (0,8 %)	0,479 [0,030; 7,594] 0,602		0,477 [0,030; 7,688] 0,602	0,417 [-1,322; 2,155] 0,638
	ROW	0 / 157 (0,0 %)	0 / 75 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	1 / 420 (0,2 %)	0 / 187 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Schwarz	0 / 100 (0,0 %)	1 / 57 (1,8 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 17 (0,0 %)	0 / 7 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	1 / 407 (0,2 %)	1 / 202 (0,5 %)	0,496 [0,031; 7,894] 0,620	n.a.	0,495 [0,031; 7,956] 0,620	0,249 [-0,834; 1,333] 0,652

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamer karbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
	Nein	0 / 130 (0,0 %)	0 / 49 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 788 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-431: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **verringerter Appetit**> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	0 / 26 (0,0 %)	0 / 12 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	≥ 65 Jahre	0 / 15 (0,0 %)	0 / 6 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	0 / 25 (0,0 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Weiblich	0 / 16 (0,0 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Region	EU	0 / 35 (0,0 %)	0 / 14 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	US	0 / 6 (0,0 %)	0 / 4 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	0 / 39 (0,0 %)	0 / 17 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Schwarz	0 / 1 (0,0 %)	0 / 0 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 1 (0,0 %)	0 / 1 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	0 / 22 (0,0 %)	0 / 10 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Nein	0 / 19 (0,0 %)	0 / 8 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
KI = Konfidenzintervall Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 59 Patienten. Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-432: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **verringerter Appetit (SUE)**> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	**Sub-gruppen-merkmal**	**PA21**	**SevHCl**	**PA21 vs. Sevelamer HCl**			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert**	**P-Wert der Inter-aktion**	**Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert**	**Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert**
Altersgruppe	< 65 Jahre	0 / 26 (0,0 %)	0 / 12 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	≥ 65 Jahre	0 / 15 (0,0 %)	0 / 6 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	0 / 25 (0,0 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Weiblich	0 / 16 (0,0 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Region	EU	0 / 35 (0,0 %)	0 / 14 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	US	0 / 6 (0,0 %)	0 / 4 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	0 / 39 (0,0 %)	0 / 17 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Schwarz	0 / 1 (0,0 %)	0 / 0 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 1 (0,0 %)	0 / 1 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	0 / 22 (0,0 %)	0 / 10 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Nein	0 / 19 (0,0 %)	0 / 8 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
KI = Konfidenzintervall Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 59 Patienten. Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-433: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **verringerter Appetit**> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	5 / 401 (1,2 %)	4 / 179 (2,2 %)	0,558 [0,152; 2,053] 0,380	0,723	0,552 [0,147; 2,082] 0,381	0,988 [-1,460; 3,435] 0,429
	≥ 65 Jahre	3 / 136 (2,2 %)	4 / 72 (5,6 %)	0,397 [0,091; 1,726] 0,218		0,383 [0,083; 1,762] 0,218	3,350 [-2,640; 9,339] 0,273
Geschlecht	Männlich	4 / 298 (1,3 %)	4 / 153 (2,6 %)	0,513 [0,130; 2,025] 0,341	0,815	0,507 [0,125; 2,055] 0,341	1,272 [-1,608; 4,152] 0,387
	Weiblich	4 / 239 (1,7 %)	4 / 98 (4,1 %)	0,410 [0,105; 1,607] 0,201		0,400 [0,098; 1,632] 0,202	2,408 [-1,915; 6,731] 0,275
Dialysetyp	HD	8 / 498 (1,6 %)	8 / 235 (3,4 %)	0,472 [0,179; 1,242] 0,128	n.a.	0,463 [0,172; 1,250] 0,129	1,798 [-0,811; 4,406] 0,177
	PD	0 / 39 (0,0 %)	0 / 16 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	5 / 207 (2,4 %)	4 / 103 (3,9 %)	0,622 [0,171; 2,267] 0,472	0,548	0,613 [0,161; 2,332] 0,472	1,468 [-2,887; 5,823] 0,509
	Nein	3 / 330 (0,9 %)	4 / 148 (2,7 %)	0,336 [0,076; 1,484] 0,150		0,330 [0,073; 1,495] 0,150	1,794 [-1,048; 4,635] 0,216
Region	EU	3 / 119 (2,5 %)	2 / 51 (3,9 %)	0,643 [0,111; 3,732] 0,622	0,998	0,634 [0,103; 3,911] 0,623	1,401 [-4,738; 7,539] 0,655
	US	5 / 261 (1,9 %)	4 / 125 (3,2 %)	0,599 [0,164; 2,191] 0,438		0,591 [0,156; 2,239] 0,439	1,284 [-2,273; 4,841] 0,479
	ROW	0 / 157 (0,0 %)	2 / 75 (2,7 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	6 / 420 (1,4 %)	4 / 187 (2,1 %)	0,668 [0,191; 2,339] 0,528	n.a.	0,663 [0,185; 2,378] 0,528	0,710 [-1,677; 3,098] 0,560

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
	Schwarz	2 / 100 (2,0 %)	4 / 57 (7,0 %)	0,285 [0,054; 1,508] 0,140		0,270 [0,048; 1,525] 0,138	5,018 [-2,397; 12,432] 0,185
	Andere	0 / 17 (0,0 %)	0 / 7 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	1 / 69 (1,4 %)	0 / 27 (0,0 %)	n.a.	0,972	n.a.	n.a.
	Nicht-Hispanisch o. Latino	7 / 468 (1,5 %)	8 / 224 (3,6 %)	0,419 [0,154; 1,140] 0,089		0,410 [0,147; 1,145] 0,089	2,076 [-0,636; 4,787] 0,134
Begleit-medikation	Ja	7 / 290 (2,4 %)	4 / 140 (2,9 %)	0,845 [0,251; 2,838] 0,785	0,113	0,841 [0,242; 2,922] 0,785	0,443 [-2,879; 3,766] 0,794
	Nein	1 / 247 (0,4 %)	4 / 111 (3,6 %)	0,112 [0,013; 0,994] 0,049		0,109 [0,012; 0,984] 0,048	3,199 [-0,421; 6,818] 0,083

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar

vs. = versus

RR = relatives Risiko

OR = Odds Ratio

ARR = Absolute Risikoreduktion

SAF = Safety Set

KI = Konfidenzintervall

Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 788 Patienten.

Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-434: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **verringerter Appetit (SUE)**> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	**Sub-gruppen-merkmal**	**PA21**	**SevCa**	**PA21 vs. Sevelamerkarbonat**			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert**	**P-Wert der Inter-aktion**	**Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert**	**Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert**
Altersgruppe	< 65 Jahre	0 / 401 (0,0 %)	0 / 179 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	≥ 65 Jahre	0 / 136 (0,0 %)	0 / 72 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	0 / 298 (0,0 %)	0 / 153 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Weiblich	0 / 239 (0,0 %)	0 / 98 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Dialysetyp	HD	0 / 498 (0,0 %)	0 / 235 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	PD	0 / 39 (0,0 %)	0 / 16 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	0 / 207 (0,0 %)	0 / 103 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Nein	0 / 330 (0,0 %)	0 / 148 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Region	EU	0 / 119 (0,0 %)	0 / 51 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	US	0 / 261 (0,0 %)	0 / 125 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	ROW	0 / 157 (0,0 %)	0 / 75 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	0 / 420 (0,0 %)	0 / 187 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Schwarz	0 / 100 (0,0 %)	0 / 57 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 17 (0,0 %)	0 / 7 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	0 / 69 (0,0 %)	0 / 27 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Nicht-Hispanisch	0 / 468 (0,0 %)	0 / 224 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
	o. Latino						
Begleit-medikation	Ja	0 / 290 (0,0 %)	0 / 140 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Nein	0 / 247 (0,0 %)	0 / 111 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 788 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-435: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **verringerter Appetit**> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	5 / 401 (1,2 %)	6 / 179 (3,4 %)	0,372 [0,115; 1,203] 0,099	0,871	0,364 [0,110; 1,209] 0,099	2,105 [-0,791; 5,001] 0,154
	≥ 65 Jahre	5 / 136 (3,7 %)	6 / 72 (8,3 %)	0,441 [0,139; 1,396] 0,164		0,420 [0,124; 1,427] 0,164	4,657 [-2,749; 12,063] 0,218
Geschlecht	Männlich	5 / 298 (1,7 %)	5 / 153 (3,3 %)	0,513 [0,151; 1,746] 0,286	0,495	0,505 [0,144; 1,772] 0,286	1,590 [-1,630; 4,810] 0,333
	Weiblich	5 / 239 (2,1 %)	7 / 98 (7,1 %)	0,2930,095; 0,901] 0,032		0,278 [0,086; 0,898] 0,032	5,051 [-0,549; 10,651] 0,077
Dialysetyp	HD	9 / 498 (1,8 %)	12 / 235 (5,1 %)	0,354 [0,151; 0,828] 0,017	0,974	0,342 [0,142; 0,823] 0,017	3,299 [0,178; 6,420] 0,038
	PD	1 / 39 (2,6 %)	0 / 16 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	7 / 207 (3,4 %)	7 / 103 (6,8 %)	0,498 [0,179; 1,381] 0,180	0,511	0,480 [0,164; 1,407] 0,181	3,414 [-2,209; 9,038] 0,234
	Nein	3 / 330 (0,9 %)	5 / 148 (3,4 %)	0,269 [0,065; 1,111] 0,070		0,262 [0,062; 1,113] 0,070	2,469 [-0,666; 5,604] 0,123
Region	EU	3 / 119(2,5 %)	2 / 51(3,9 %)	0,643 [0,111; 3,732] 0,622	0,959	0,634 [0,103; 3,911] 0,623	1,401 [-4,738; 7,539] 0,655
	US	7 / 261 (2,7 %)	7 / 125 (5,6 %)	0,479 [0,172; 1,336] 0,160		0,465 [0,159; 1,355] 0,160	2,918 [-1,682; 7,518] 0,214
	ROW	0 / 157 (0,0 %)	3 / 75 (4,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	7 / 420 (1,7 %)	6 / 187 (3,2 %)	0,519 [0,177; 1,525] 0,233	0,562	0,511 [0,169; 1,543] 0,234	1,542 [-1,307; 4,391] 0,289

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
	Schwarz	2 / 100 (2,0 %)	6 / 57 (10,5 %)	0,190 [0,040; 0,910] 0,038		0,173 [0,034; 0,890] 0,036	8,526 [-0,341; 17,393] 0,059
	Andere	1 / 17 (5,9 %)	0 / 7 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	9 / 407 (2,2 %)	11 / 202 (5,4 %)	0,406 [0,171; 0,964] 0,041	0,971	0,393 [0,160; 0,964] 0,041	3,234 [-0,293; 6,762] 0,072
	Nein	1 / 130 (0,8 %)	1 / 49 (2,0 %)	0,377 [0,024; 5,909] 0,487		0,372 [0,023; 6,067] 0,488	1,272 [-3,003; 5,546] 0,560

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 788 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-436: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **verringerter Appetit (SUE)**> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	**Sub-gruppen-merkmal**	**PA21**	**SevCa**	**PA21 vs. Sevelamerkarbonat**			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert**	**P-Wert der Inter-aktion**	**Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert**	**Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert**
Altersgruppe	< 65 Jahre	0 / 401 (0,0 %)	0 / 179 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	≥ 65 Jahre	0 / 136 (0,0 %)	0 / 72 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	0 / 298(0,0 %)	0 / 153 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Weiblich	0 / 239 (0,0 %)	0 / 98 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Dialysetyp	HD	0 / 498 (0,0 %)	0 / 235 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	PD	0 / 39 (0,0 %)	0 / 16 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	0 / 207 (0,0 %)	0 / 103 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Nein	0 / 330 (0,0 %)	0 / 148 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Region	EU	0 / 119(0,0 %)	0 / 51(0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	US	0 / 261 (0,0 %)	0 / 125 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	ROW	0 / 157 (0,0 %)	0 / 75 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	0 / 420 (0,0 %)	0 / 187 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Schwarz	0 / 100 (0,0 %)	0 / 57 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 17 (0,0 %)	0 / 7 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	0 / 407 (0,0 %)	0 / 202 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Nein	0 / 130 (0,0 %)	0 / 49 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.							

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar vs. = versus RR = relatives Risiko OR = Odds Ratio ARR = Absolute Risikoreduktion SAF = Safety Set KI = Konfidenzintervall Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 788 Patienten. Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-437: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **Obstipation**> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	**Sub-gruppen-merkmal**	**PA21**	**SevHCl**	**PA21 vs. Sevelamer HCl**			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert**	**P-Wert der Inter-aktion**	**Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert**	**Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert**
Altersgruppe	< 65 Jahre	0 / 26 (0,0 %)	0 / 12 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	≥ 65 Jahre	0 / 15 (0,0 %)	0 / 6 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	0 / 25 (0,0 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Weiblich	0 / 16 (0,0 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Region	EU	0 / 35 (0,0 %)	0 / 14 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	US	0 / 6 (0,0 %)	0 / 4 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	0 / 39 (0,0 %)	0 / 17 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Schwarz	0 / 1 (0,0 %)	0 / 0 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 1 (0,0 %)	0 / 1 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	0 / 22 (0,0 %)	0 / 10 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Nein	0 / 19 (0,0 %)	0 / 8 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
KI = Konfidenzintervall Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 59 Patienten. Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-438: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **Obstipation (SUE)**> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	**Sub-gruppen-merkmal**	**PA21**	**SevHCl**	**PA21 vs. Sevelamer HCl**			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert**	**P-Wert der Inter-aktion**	**Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert**	**Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert**
Altersgruppe	< 65 Jahre	0 / 26 (0,0 %)	0 / 16 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	≥ 65 Jahre	0 / 15 (0,0 %)	0 / 6 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	0 / 25 (0,0 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Weiblich	0 / 16 (0,0 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Region	EU	0 / 35 (0,0 %)	0 / 14 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	US	0 / 6 (0,0 %)	0 / 4 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	0 / 39 (0,0 %)	0 / 17 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Schwarz	0 / 1 (0,0 %)	0 / 0 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 1 (0,0 %)	0 / 1 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	0 / 22 (0,0 %)	0 / 10 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Nein	0 / 19 (0,0 %)	0 / 8 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
KI = Konfidenzintervall Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 59 Patienten. Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-439: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **Obstipation**> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	15 / 401 (3,7 %)	10 / 179 (5,6 %)	0,670 [0,307; 1,461] 0,314	0,416	0,657 [0,289; 1,492] 0,315	1,846 [-2,100; 5,792] 0,359
	≥ 65 Jahre	7 / 136 (5,1 %)	9 / 72 (12,5 %)	0,412 [0,160; 1,060] 0,066		0,380 [0,135; 1,067] 0,066	7,353 [-1,660; 16,366] 0,110
Geschlecht	Männlich	6 / 298 (2,0 %)	11 / 153 (7,2 %)	0,280 [0,106; 0,743] 0,011	0,105	0,265 [0,096; 0,732] 0,010	5,176 [0,632; 9,720] 0,026
	Weiblich	16 / 239 (6,7 %)	8 / 98 (8,2 %)	0,820 [0,363; 1,854] 0,634		0,807 [0,334; 1,952] 0,635	1,469 [-5,070; 8,008] 0,660
Dialysetyp	HD	19 / 498 (3,8 %)	17 / 235 (7,2 %)	0,527 [0,279; 0,996] 0,049	0,894	0,509 [0,259; 0,998] 0,049	3,419 [-0,424; 7,262] 0,081
	PD	3 / 39 (7,7 %)	2 / 16 (12,5 %)	0,615 [0,113; 3,342] 0,574		0,583 [0,088; 3,872] 0,577	4,808 [-14,580; 24,195] 0,627
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	12 / 207 (5,8 %)	9 / 103 (8,7 %)	0,663 [0,289; 1,524] 0,333	0,538	0,643 [0,262; 1,579] 0,335	2,941 [-3,643; 9,525] 0,381
	Nein	10 / 330 (3,0 %)	10 / 148 (6,8 %)	0,448 [0,191; 1,054] 0,066		0,431 [0,176; 1,060] 0,067	3,726 [-0,863; 8,316] 0,112
Region	EU	6 / 119 (5,0 %)	3 / 51 (5,9 %)	0,857 [0,223; 3,295] 0,822	0,544	0,850 [0,204; 3,537] 0,823	0,840 [-6,943; 8,624] 0,832
	US	13 / 261 (5,0 %)	11 / 125 (8,8 %)	0,566 [0,261; 1,227] 0,150		0,543 [0,236; 1,250] 0,151	3,819 [-2,044; 9,682] 0,202
	ROW	3 / 157 (1,9 %)	5 / 75 (6,7 %)	0,287 [0,070; 1,168] 0,081		0,273 [0,063; 1,173] 0,081	4,756 [-1,475; 10,987] 0,135

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Rasse	Weiss	15 / 420 (3,6 %)	15 / 187 (8,0 %)	0,445 [0,222; 0,892] 0,022	0,820	0,425 [0,203; 0,888] 0,023	4,450 [0,006; 8,893] 0,050
	Schwarz	5 / 100 (5,0 %)	4 / 57 (7,0 %)	0,713 [0,199; 2,547] 0,602		0,697 [0,180; 2,709] 0,603	2,018 [-6,137; 10,172] 0,628
	Andere	2 / 17 (11,8 %)	0 / 7 (0,0 %)				
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	2 / 69 (2,9 %)	3 / 27 (11,1 %)	0,261 [0,046; 1,476] 0,129	0,377	0,239 [0,038; 1,517] 0,129	8,213 [-4,987; 21,412] 0,223
	Nicht-Hispanisch o. Latino	20 / 468 (4,3 %)	16 / 224 (7,1 %)	0,598 [0,316; 1,132] 0,114		0,580 [0,295; 1,143] 0,116	2,869 [-1,100; 6,839] 0,157
Begleit-medikation	Ja	20 / 290 (6,9 %)	12 / 140 (8,6 %)	0,805 [0,405; 1,599] 0,535	0,036	0,790 [0,375; 1,666] 0,536	1,675 [-4,040; 7,389] 0,566
	Nein	2 / 247 (0,8 %)	7 / 111 (6,3 %)	0,128 [0,027; 0,608] 0,010		0,121 [0,025; 0,594] 0,009	5,497 [0,692; 10,301] 0,025

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar

vs. = versus

RR = relatives Risiko

OR = Odds Ratio

ARR = Absolute Risikoreduktion

SAF = Safety Set

KI = Konfidenzintervall

Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 788 Patienten.

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-440: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **Obstipation (SUE)**> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	0 / 401 (0,0 %)	0 / 179 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	≥ 65 Jahre	0 / 136 (0,0 %)	0 / 72 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	0 / 298 (0,0 %)	0 / 153 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Weiblich	0 / 239 (0,0 %)	0 / 98 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Dialysetyp	HD	0 / 498 (0,0 %)	0 / 235 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	PD	0 / 39 (0,0 %)	0 / 16 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	0 / 207 (0,0 %)	0 / 103 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Nein	0 / 330 (0,0 %)	0 / 148 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Region	EU	0 / 119 (0,0 %)	0 / 51 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	US	0 / 261 (0,0 %)	0 / 125 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	ROW	0 / 157 (0,0 %)	0 / 75 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	0 / 420 (0,0 %)	0 / 187 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Schwarz	0 / 100 (0,0 %)	0 / 57 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 17 (0,0 %)	0 / 7 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	0 / 69 (0,0 %)	0 / 27 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Nicht-Hispanisch	0 / 468 (0,0 %)	0 / 224 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
	o. Latino						
Begleit-medikation	Ja	0 / 290 (0,0 %)	0 / 140 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Nein	0 / 247 (0,0 %)	0 / 111 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 788 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-441: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **Obstipation**> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	20 / 401 (5,0 %)	12 / 179 (6,7 %)	0,744 [0,372; 1,489] 0,403	0,311	0,731 [0,349; 1,529] 0,405	1,716 [-2,661; 6,094] 0,442
	≥ 65 Jahre	8 / 136 (5,9 %)	10 / 72 (13,9 %)	0,424 [0,175; 1,026] 0,057		0,388 [0,146; 1,030] 0,057	8,007 [-1,518; 17,531] 0,099
Geschlecht	Männlich	10 / 298 (3,4 %)	14 / 153 (9,2 %)	0,367 [0,167; 0,806] 0,013	0,112	0,345 [0,149; 0,796] 0,013	5,795 [0,570; 11,020] 0,030
	Weiblich	18 / 239 (7,5 %)	8 / 98 (8,2 %)	0,923 [0,415; 2,051] 0,843		0,916 [0,385; 2,183] 0,844	0,632 [-6,009; 7,273] 0,852
Dialysetyp	HD	25 / 498 (5,0 %)	19 / 235 (8,1 %)	0,621 [0,349; 1,105] 0,105	0,585	0,601 [0,324; 1,115] 0,106	3,065 [-1,069; 7,199] 0,146
	PD	3 / 39 (7,7 %)	3 / 16 (18,8 %)	0,410 [0,092; 1,822] 0,241		0,361 [0,065; 2,019] 0,246	11,058 [-11,876; 33,991] 0,345
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	14 / 207 (6,8 %)	12 / 103 (11,7 %)	0,581 [0,279; 1,209] 0,146	0,859	0,550 [0,245; 1,237] 0,148	4,887 [-2,596; 12,371] 0,201
	Nein	14 / 330 (4,2 %)	10 / 148 (6,8 %)	0,628 [0,286; 1,381] 0,247		0,611 [0,265; 1,410] 0,249	2,514 [-2,227; 7,255] 0,299
Region	EU	7 / 119 (5,9 %)	3 / 51 (5,9 %)	1,000 [0,269; 3,714] 1,000	0,592	1,000 [0,248; 4,031] 1,000	0,000 [-7,956; 7,956] 1,000
	US	17 / 261 (6,5 %)	14 / 125 (11,2 %)	0,582 [0,296; 1,142] 0,115		0,552 [0,263; 1,160] 0,117	4,687 [-1,947; 11,320] 0,166
	ROW	4 / 157 (2,5 %)	5 / 75 (6,7 %)	0,382 [0,106; 1,382] 0,143		0,366 [0,095; 1,405] 0,143	4,119 [-2,236; 10,473] 0,204

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Rasse	Weiss	20 / 420 (4,8 %)	18 / 187 (9,6 %)	0,495 [0,268; 0,913] 0,024	0,876	0,469 [0,242; 0,910] 0,025	4,864 [-0,048; 9,776] 0,052
	Schwarz	5 / 100 (5,0 %)	4 / 57 (7,0 %)	0,713 [0,199; 2,547] 0,602		0,697 [0,180; 2,709] 0,603	2,018 [-6,137; 10,172] 0,628
	Andere	3 / 17 (17,6 %)	0 / 7 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	26 / 407 (6,4 %)	19 / 202 (9,4 %)	0,679 [0,385; 1,197] 0,181	0,304	0,657 [0,355; 1,218] 0,183	3,018 [-1,873; 7,908] 0,227
	Nein	2 / 130 (1,5 %)	3 / 49 (6,1 %)	0,251 [0,043; 1,459] 0,124		0,240 [0,039; 1,480] 0,124	4,584 [-2,665; 11,833] 0,215

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar

vs. = versus

RR = relatives Risiko

OR = Odds Ratio

ARR = Absolute Risikoreduktion

SAF = Safety Set

KI = Konfidenzintervall

Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 788 Patienten.

Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-442: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen: **Obstipation (SUE)**> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	**Sub-gruppen-merkmal**	**PA21**	**SevCa**	**PA21 vs. Sevelamer karbonat**			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert**	**P-Wert der Inter-aktion**	**Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert**	**Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert**
Altersgruppe	< 65 Jahre	0 / 401 (0,0 %)	0 / 179 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	≥ 65 Jahre	0 / 136 (0,0 %)	0 / 72 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	0 / 298 (0,0 %)	0 / 153 (0,0 %)	n.a.	0,950	n.a.	n.a.
	Weiblich	0 / 239 (0,0 %)	0 / 98 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Dialysetyp	HD	0 / 498 (0,0 %)	0 / 235 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	PD	0 / 39 (0,0 %)	0 / 16 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	0 / 207(0,0 %)	0 / 103 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Nein	0 / 330 (0,0 %)	0 / 148 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Region	EU	0 / 119 (0,0 %)	0 / 51 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	US	0 / 261 (0,0 %)	0 / 125 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	ROW	0 / 157 (0,0 %)	0 / 75 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	0 / 420 (0,0 %)	0 / 187 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Schwarz	0 / 100 (0,0 %)	0 / 57 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 17 (0,0 %)	0 / 7 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	0 / 407 (0,0 %)	0 / 202 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Nein	0 / 130 (0,0 %)	0 / 49 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.							

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamer karbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar vs. = versus RR = relatives Risiko OR = Odds Ratio ARR = Absolute Risikoreduktion SAF = Safety Set KI = Konfidenzintervall Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 788 Patienten. Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-443: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen (SUE)> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	0 / 26 (0,0 %)	1 / 12 (8,3 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	≥ 65 Jahre	0 / 15 (0,0 %)	0 / 6 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	0 / 25 (0,0 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Weiblich	0 / 16 (0,0 %)	1 / 9 (11,1 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Region	EU	0 / 35 (0,0 %)	0 / 14 (0,0 %)	n.a.	0,977	n.a.	n.a.
	US	0 / 6 (0,0 %)	1 / 4 (25,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	0 / 39 (0,0 %)	1 / 17 (5,9 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Schwarz	0 / 1 (0,0 %)	0 / 0 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 1 (0,0 %)	0 / 1 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	0 / 22 (0,0 %)	0 / 10 (0,0 %)	n.a.	0,979	n.a.	n.a.
	Nein	0 / 19 (0,0 %)	1 / 8 (12,5 %)	n.a.		n.a.	n.a.

In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
KI = Konfidenzintervall Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 59 Patienten. Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-444: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen (SUE)> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	11 / 401 (2,7 %)	2 / 179 (1,1 %)	2,455 [0,550; 10,962] 0,239	0,465	2,496 [0,548; 11,380] 0,237	-1,626 [-3,868; 0,616] 0,155
	≥ 65 Jahre	4 / 136 (2,9 %)	2 / 72 (2,8 %)	1,059 [0,199; 5,643] 0,947		1,061 [0,190; 5,934] 0,947	-0,163 [-4,973; 4,646] 0,947
Geschlecht	Männlich	9 / 298 (3,0 %)	1 / 153 (0,7 %)	4,621 [0,591; 36,138] 0,145	0,169	4,734 [0,594; 37,712] 0,142	-2,367 [-4,719; -0,014] 0,049
	Weiblich	6 / 239 (2,5 %)	3 / 98 (3,1 %)	0,820 [0,209; 3,214] 0,776		0,815 [0,200; 3,328] 0,776	0,551 [-3,454; 4,555] 0,787
Dialysetyp	HD	11 / 498 (2,2 %)	4 / 235 (1,7 %)	1,298 [0,418; 4,033] 0,652	0,969	1,304 [0,411; 4,140] 0,652	-0,507 [-2,625; 1,611] 0,639
	PD	4 / 39 (10,3 %)	0 / 16 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	10 / 207 (4,8 %)	1 / 103 (1,0 %)	4,976 [0,646; 38,344] 0,124	0,132	5,178 [0,654; 41,011] 0,119	-3,860 [-7,408; -0,312] 0,033
	Nein	5 / 330 (1,5 %)	3 / 148 (2,0 %)	0,747 [0,181; 3,087] 0,687		0,744 [0,175; 3,153] 0,688	0,512 [-2,139; 3,162] 0,705
Region	EU	4 / 119 (3,4 %)	1 / 51 (2,0 %)	1,714 [0,196; 14,963] 0,626	0,995	1,739 [0,190; 15,954] 0,625	-1,401 [-6,462; 3,661] 0,588
	US	7 / 261 (2,7 %)	2 / 125 (1,6 %)	1,676 [0,353; 7,953] 0,516		1,695 [0,347; 8,279] 0,514	-1,082 [-4,059; 1,895] 0,476
	ROW	4 / 157 (2,5 %)	1 / 75 (1,3 %)	1,911 [0,217; 16,802] 0,559		1,935 [0,212; 17,615] 0,558	-1,214 [-4,829; 2,400] 0,510
Rasse	Weiss	14 / 420 (3,3 %)	3 / 187 (1,6 %)	2,078 [0,604; 7,144] 0,246	n.a.	2,115 [0,600; 7,449] 0,244	-1,729 [-4,248; 0,790] 0,178
	Schwarz	1 / 100 (1,0 %)	1 / 57 (1,8 %)	0,570 [0,036; 8,940] 0,689		0,566 [0,035; 9,220] 0,689	0,754 [-3,204; 4,712] 0,709
	Andere	0 / 17 (0,0 %)	0 / 7 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	2 / 69 (2,9 %)	0 / 27 (0,0 %)	n.a.	0,972	n.a.	n.a.
	Nicht-Hispanisch o. Latino	13 / 468 (2,8 %)	4 / 224 (1,8 %)	1,556 [0,513; 4,717] 0,435		1,571 [0,507; 4,875] 0,434	-0,992 [-3,303; 1,319] 0,400
Begleit-medikation	Ja	6 / 290 (2,1 %)	3 / 140 (2,1 %)	0,966 [0,245; 3,804] 0,960	0,253	0,965 [0,238; 3,916] 0,960	0,074 [-2,862; 3,010] 0,961
	Nein	9 / 247 (3,6 %)	1 / 111 (0,9 %)	4,045 [0,519; 31,537] 0,182		4,160 [0,521; 33,240] 0,179	-2,743 [-5,707; 0,221] 0,070

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 788 Patienten. vs. = versus RR = relatives Risiko OR = Odds Ratio ARR = Absolute Risikoreduktion SAF = Safety Set KI = Konfidenzintervall Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-445: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen (SUE)> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	17 / 401 (4,2 %)	5 / 179 (2,8 %)	1,518 [0,569; 4,050] 0,405	0,108	1,541 [0,559; 4,243] 0,403	-1,446 [-4,617; 1,725] 0,371
	≥ 65 Jahre	5 / 136 (3,7 %)	6 / 72 (8,3 %)	0,441 [0,139; 1,396] 0,164		0,420 [0,124; 1,427] 0,164	4,657 [-2,749; 12,063] 0,218
Geschlecht	Männlich	13 / 298 (4,4 %)	5 / 153 (3,3 %)	1,335 [0,485; 3,675] 0,576	0,287	1,350 [0,472; 3,860] 0,575	-1,094 [-4,813; 2,624] 0,564
	Weiblich	9 / 239 (3.8%	6 / 98 (6.1%	0,615 [0,225; 1,682] 0,344		0,600 [0,208; 1,733] 0,345	2,357 [-3,125; 7,839] 0,399
Dialysetyp	HD	16 / 498 (3,2 %)	10 / 235 (4,3 %)	0,755 [0,348; 1,638] 0,477	0,279	0,747 [0,334; 1,672] 0,478	1,042 [-2,029; 4,114] 0,506
	PD	6 / 39 (15,4 %)	1 / 16 (6,3 %)	2,462 [0,322; 18,845] 0,386		2,727 [0,301; 24,693] 0,372	-9,135 [-26,501; 8,232] 0,303
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	12 / 207 (5,8 %)	4 / 103 (3,9 %)	1,493 [0,494; 4,514] 0,478	0,255	1,523 [0,479; 4,845] 0,476	-1,914 [-6,938; 3,111] 0,455
	Nein	10 / 330 (3,0 %)	7 / 148 (4,7 %)	0,641 [0,249; 1,650] 0,356		0,629 [0,235; 1,687] 0,358	1,699 [-2,276; 5,675] 0,402
Region	EU	5 / 119 (4,2 %)	1 / 51 (2,0 %)	2,143 [0,257; 17,885] 0,481	0,480	2,193 [0,250; 19,257] 0,479	-2,241 [-7,564; 3,082] 0,409
	US	11 / 261 (4,2 %)	8 / 125 (6,4 %)	0,659 [0,272; 1,596] 0,355		0,644 [0,252; 1,642] 0,356	2,185 [-2,901; 7,272] 0,400
	ROW	6 / 157 (3,8 %)	2 / 75 (2,7 %)	1,433 [0,296; 6,933] 0,655		1,450 [0,286; 7,362] 0,654	-1,155 [-5,952; 3,642] 0,637

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Rasse	Weiss	20 / 420 (4,8 %)	6 / 187 (3,2 %)	1,484 [0,606; 3,635] 0,388	n.a.	1,508 [0,596; 3,819] 0,386	-1,553 [-4,862; 1,755] 0,357
	Schwarz	2 / 100 (2,0 %)	5 / 57 (8,8 %)	0,228 [0,046; 1,137] 0,071		0,212 [0,040; 1,132] 0,070	6,772 [-1,401; 14,945] 0,104
	Andere	0 / 17 (0,0 %)	0 / 7 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	16 / 407 (3,9 %)	9 / 202 (4,5 %)	0,882 [0,397; 1,962] 0,759	0,782	0,878 [0,381; 2,022] 0,759	0,524 [-2,966; 4,015] 0,768
	Nein	6 / 130 (4,6 %)	2 / 49 (4,1 %)	1,131 [0,236; 5,415] 0,878		1,137 [0,222; 5,833] 0,878	-0,534 [-7,289; 6,222] 0,877

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 788 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

4.3.1.3.4.4.12 <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Blutungen> – RCT

Tabelle 4-446: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Blutungen> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	0 / 26 (0,0 %)	0 / 12 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	≥ 65 Jahre	0 / 15 (0,0 %)	0 / 6 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	0 / 25 (0,0 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Weiblich	0 / 16 (0,0 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Region	EU	0 / 35 (0,0 %)	0 / 14 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	US	0 / 6 (0,0 %)	0 / 4 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	0 / 39 (0,0 %)	0 / 17 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Schwarz	0 / 1 (0,0 %)	0 / 0 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 1 (0,0 %)	0 / 1 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	0 / 22 (0,0 %)	0 / 10 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Nein	0 / 19 (0,0 %)	0 / 8 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

Gastrointestinale Blutungen: Definition auf der Basis der „preferred terms" unter Verwendung von adaptierten SMQ Gruppen.
In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
ARR = Absolute Risikoreduktion SAF = Safety Set KI = Konfidenzintervall Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 59 Patienten. Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-447: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Blutungen> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	5 / 401 (1,2 %)	1 / 179 (0,6 %)	2,232 [0,263; 18,966] 0,462	0,107	2,247 [0,261; 19,377] 0,461	-0,688 [-2,235; 0,859] 0,383
	≥ 65 Jahre	1 / 136 (0,7 %)	3 / 72 (4,2 %)	0,176 [0,019; 1,666] 0,130		0,170 [0,017; 1,668] 0,128	3,431 [-1,499; 8,362] 0,173
Geschlecht	Männlich	6 / 298 (2,0 %)	2 / 153 (1,3 %)	1,540 [0,315; 7,541] 0,594	0,971	1,551 [0,309; 7,779] 0,593	-0,706 [-3,131; 1,718] 0,568
	Weiblich	0 / 239 (0,0 %)	2 / 98 (2,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Dialysetyp	HD	5 / 498 (1,0 %)	4 / 235 (1,7 %)	0,590 [0,160; 2,177] 0,428	0,973	0,586 [0,156; 2,201] 0,428	0,698 [-1,188; 2,584] 0,468
	PD	1 / 39 (2,6 %)	0 / 16 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	1 / 207 (0,5 %)	3 / 103 (2,9 %)	0,166 [0,017; 1,575] 0,118	0,099	0,162 [0,017; 1,575] 0,117	2,430 [-1,000; 5,859] 0,165
	Nein	5 / 330 (1,5 %)	1 / 148 (0,7 %)	2,242 [0,264; 19,026] 0,459		2,262 [0,262; 19,529] 0,458	-0,839 [-2,715; 1,036] 0,380
Region	EU	1 / 119 (0,8 %)	0 / 51 (0,0 %)	n.a.	0,893	n.a.	n.a.
	US	3 / 261 (1,1 %)	3 / 125 (2,4 %)	0,479 [0,098; 2,339] 0,363		0,473 [0,094; 2,377] 0,363	1,251 [-1,761; 4,262] 0,416
	ROW	2 / 157 (1,3 %)	1 / 75 (1,3 %)	0,955 [0,088; 10,371] 0,970		0,955 [0,085; 10,699] 0,970	0,059 [-3,094; 3,213] 0,971
Rasse	Weiss	5 / 420 (1,2 %)	2 / 187 (1,1 %)	1,113 [0,218; 5,685] 0,898	0,919	1,114 [0,214; 5,797] 0,898	-0,121 [-1,934; 1,692] 0,896

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
	Schwarz	1 / 100 (1,0 %)	1 / 57 (1,8 %)	0,570 [0,036; 8,940] 0,689		0,566 [0,035; 9,220] 0,689	0,754 [-3,204; 4,712] 0,709
	Andere	0 / 17 (0,0 %)	1 / 7 (14,3 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	0 / 69 (0,0 %)	0 / 27 (0,0 %)	n.a.	0,999	n.a.	n.a.
	Nicht-Hispanisch o. Latino	6 / 468 (1,3 %)	4 / 224 (1,8 %)	0,718 [0,205; 2,519] 0,605		0,714 [0,200; 2,557] 0,605	0,504 [-1,525; 2,532] 0,627
Begleit-medikation	Ja	3 / 290 (1,0 %)	3 / 140 (2,1 %)	0,483 [0,099; 2,362] 0,369	0,464	0,477 [0,095; 2,396] 0,369	1,108 [-1,584; 3,801] 0,420
	Nein	3 / 247 (1,2 %)	1 / 111 (0,9 %)	1,348 [0,142; 12,818] 0,795		1,352 [0,139; 13,148] 0,795	-0,314 [-2,551; 1,924] 0,784

Gastrointestinale Blutungen: Definition auf der Basis der „preferred terms" unter Verwendung von adaptierten SMQ Gruppen.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 788 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-448: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Blutungen> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	7 / 401 (1,7 %)	1 / 179 (0,6 %)	3,125 [0,387; 25,209] 0,285	0,015	3,162 [0,386; 25,896] 0,283	-1,187 [-2,881; 0,507] 0,170
	≥ 65 Jahre	2 / 136 (1,5 %)	8 / 72 (11,1 %)	0,132 [0,029; 0,607] 0,009		0,119 [0,025; 0,578] 0,008	9,641 [1,676; 17,605] 0,018
Geschlecht	Männlich	8 / 298 (2,7 %)	5 / 153 (3,3 %)	0,821 [0,273; 2,468] 0,726	0,095	0,817 [0,263; 2,540] 0,726	0,583 [-2,832; 3,999] 0,738
	Weiblich	1 / 239 (0,4 %)	4 / 98 (4,1 %)	0,103 [0,012; 0,906] 0,040		0,099 [0,011; 0,895] 0,040	3,663 [-0,420; 7,746] 0,079
Dialysetyp	HD	7 / 498 (1,4 %)	9 / 235 (3,8 %)	0,367 [0,138; 0,974] 0,044	0,975	0,358 [0,132; 0,973] 0,044	2,424 [-0,286; 5,134] 0,080
	PD	2 / 39 (5,1 %)	0 / 16 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	3 / 207 (1,4 %)	7 / 103 (6,8 %)	0,213 [0,056; 0,808] 0,023	0,078	0,202 [0,051; 0,797] 0,022	5,347 [0,052; 10,642] 0,048
	Nein	6 / 330 (1,8 %)	2 / 148 (1,4 %)	1,345 [0,275; 6,588] 0,714		1,352 [0,270; 6,778] 0,714	-0,467 [-2,838; 1,905] 0,700
Region	EU	1 / 119(0,8 %)	0 / 51(0,0 %)	n.a.	0,751	n.a.	n.a.
	US	6 / 261 (2,3 %)	8 / 125 (6,4 %)	0,359 [0,127; 1,013] 0,053		0,344 [0,117; 1,014] 0,053	4,101 [-0,700; 8,902] 0,094
	ROW	2 / 157 (1,3 %)	1 / 75 (1,3 %)	0,955 [0,088; 10,371] 0,970		0,955 [0,085; 10,699] 0,970	0,059 [-3,094; 3,213] 0,971
Rasse	Weiss	6 / 420 (1,4 %)	4 / 187 (2,1 %)	0,668 [0,191; 2,339] 0,528	0,707	0,663 [0,185; 2,378] 0,528	0,710 [-1,677; 3,098] 0,560

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
	Schwarz	2 / 100 (2,0 %)	4 / 57 (7,0 %)	0,285 [0,054; 1,508] 0,140		0,270 [0,048; 1,525] 0,138	5,018 [-2,397; 12,432] 0,185
	Andere	1 / 17 (5,9 %)	1 / 7 (14,3 %)	0,412 [0,030; 5,703] 0,508		0,375 [0,020; 6,997] 0,511	8,403 [-21,877; 38,684] 0,586
Begleit-medikation	Ja	7 / 407 (1,7 %)	7 / 202 (3,5 %)	0,496 [0,176; 1,396] 0,184	0,805	0,488 [0,169; 1,409] 0,185	1,745 [-1,120; 4,611] 0,233
	Nein	2 / 130 (1,5 %)	2 / 49 (4,1 %)	0,377 [0,055; 2,603] 0,322		0,367 [0,050; 2,682] 0,323	2,543 [-3,502; 8,588] 0,410

Gastrointestinale Blutungen: Definition auf der Basis der „preferred terms" unter Verwendung von adaptierten SMQ Gruppen.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 788 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

4.3.1.3.4.4.13 <Endpunkt Patienten mit Hyperkaliämie> – RCT

Tabelle 4-449:Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hyperkaliämie> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	0 / 26 (0,0 %)	0 / 12 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	≥ 65 Jahre	0 / 15 (0,0 %)	0 / 6 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	0 / 25 (0,0 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Weiblich	0 / 16 (0,0 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Region	EU	0 / 35 (0,0 %)	0 / 14 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	US	0 / 6 (0,0 %)	0 / 4 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	0 / 39 (0,0 %)	0 / 17 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Schwarz	0 / 1 (0,0 %)	0 / 0 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 1 (0,0 %)	0 / 1 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	0 / 22 (0,0 %)	0 / 10 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Nein	0 / 19 (0,0 %)	0 / 8 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
SAF = Safety Set KI = Konfidenzintervall Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 59 Patienten. Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-450: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hyperkaliämie> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	16 / 401 (4,0 %)	6 / 179 (3,4 %)	1,190 [0,474; 2,992] 0,711	0,903	1,198 [0,461; 3,115] 0,711	-0,638 [-3,957; 2,681] 0,706
	≥ 65 Jahre	4 / 136 (2,9 %)	2 / 72 (2,8 %)	1,059 [0,199; 5,643] 0,947		1,061 [0,190; 5,934] 0,947	-0,163 [-4,973; 4,646] 0,947
Geschlecht	Männlich	8 / 298 (2,7 %)	5 / 153 (3,3 %)	0,821 [0,273; 2,468] 0,726	0,412	0,817 [0,263; 2,540] 0,726	0,583 [-2,832; 3,999] 0,738
	Weiblich	12 / 239 (5,0 %)	3 / 98 (3,1 %)	1,640 [0,473; 5,685] 0,435		1,674 [0,462; 6,067] 0,433	-1,960 [-6,440; 2,520] 0,391
Dialysetyp	HD	20 / 498 (4,0 %)	7 / 235 (3,0 %)	1,348 [0,578; 3,144] 0,489	0,970	1,363 [0,568; 3,269] 0,488	-1,037 [-3,860; 1,785] 0,471
	PD	0 / 39 (0,0 %)	1 / 16 (6,3 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	10 / 207 (4,8 %)	4 / 103 (3,9 %)	1,244 [0,400; 3,871] 0,706	0,897	1,256 [0,384; 4,107] 0,706	-0,947 [-5,790; 3,895] 0,701
	Nein	10 / 330 (3,0 %)	4 / 148 (2,7 %)	1,121 [0,357; 3,517] 0,844		1,125 [0,347; 3,647] 0,844	-0,328 [-3,575; 2,919] 0,843
Region	EU	4 / 119 (3,4 %)	1 / 51 (2,0 %)	1,714 [0,196; 14,963] 0,626	0,799	1,739 [0,190; 15,954] 0,625	-1,401 [-6,462; 3,661] 0,588
	US	11 / 261 (4,2 %)	4 / 125 (3,2 %)	1,317 [0,428; 4,054] 0,631		1,331 [0,415; 4,266] 0,630	-1,015 [-5,019; 2,990] 0,620
	ROW	5 / 157 (3,2 %)	3 / 75 (4,0 %)	0,796 [0,195; 3,244] 0,750		0,789 [0,184; 3,395] 0,751	0,815 [-4,503; 6,133] 0,764
Rasse	Weiss	18 / 420 (4,3 %)	8 / 187 (4,3 %)	1,002 [0,444;	n.a.	1,002 [0,428;	-0,008 [-3,572; 3,557]

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
				2,263] 0,997		2,347] 0,997	0,997
	Schwarz	2 / 100 (2,0 %)	0 / 57 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 17 (0,0 %)	0 / 7 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	5 / 69 (7,2 %)	2 / 27 (7,4 %)	0,978 [0,202; 4,741] 0,978	0,834	0,977 [0,178; 5,366] 0,978	0,161 [-11,911; 12,233] 0,979
	Nicht-Hispanisch o. Latino	15 / 468 (3,2 %)	6 / 224 (2,7 %)	1,197 [0,471; 3,043] 0,706		1,203 [0,460; 3,143] 0,706	-0,527 [-3,214; 2,161] 0,701
Begleit-medikation	Ja	6 / 290 (2,1 %)	5 / 140 (3,6 %)	0,579 [0,180; 1,866] 0,360	0,135	0,570 [0,171; 1,902] 0,361	1,502 [-2,039; 5,044] 0,406
	Nein	14 / 247 (5,7 %)	3 / 111 (2,7 %)	2,097 [0,615; 7,151] 0,237		2,163 [0,609; 7,684] 0,233	-2,965 [-7,228; 1,297] 0,173

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 788 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-451: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Hyperkaliämie> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	25 / 401 (6,2 %)	13 / 179 (7,3 %)	0,858 [0,450; 1,639] 0,644	0,728	0,849 [0,424; 1,701] 0,644	1,028 [-3,615; 5,671] 0,664
	≥ 65 Jahre	5 / 136 (3,7 %)	4 / 72 (5,6 %)	0,662 [0,183; 2,388] 0,528		0,649 [0,169; 2,495] 0,529	1,879 [-4,447; 8,206] 0,560
Geschlecht	Männlich	16 / 298 (5,4 %)	7 / 153 (4,6 %)	1,174 [0,493; 2,791] 0,717	0,225	1,183 [0,476; 2,941] 0,717	-0,794 [-5,084; 3,497] 0,717
	Weiblich	14 / 239 (5,9 %)	10 / 98 (10,2 %)	0,574 [0,264; 1,248] 0,161		0,548 [0,234; 1,279] 0,164	4,346 [-2,683; 11,376] 0,226
Dialysetyp	HD	29 / 498 (5,8 %)	16 / 235 (6,8 %)	0,855 [0,474; 1,543] 0,604	0,607	0,846 [0,450; 1,591] 0,604	0,985 [-2,967; 4,938] 0,625
	PD	1 / 39 (2,6 %)	1 / 16 (6,3 %)	0,410 [0,027; 6,166] 0,519		0,395 [0,023; 6,726] 0,521	3,686 [-9,555; 16,926] 0,585
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	13 / 207 (6,3 %)	8 / 103 (7,8 %)	0,809 [0,346; 1,889] 0,624	0,933	0,796 [0,319; 1,985] 0,624	1,487 [-4,887; 7,860] 0,648
	Nein	17 / 330 (5,2 %)	9 / 148 (6,1 %)	0,847 [0,387; 1,856] 0,678		0,839 [0,365; 1,928] 0,679	0,930 [-3,737; 5,597] 0,696
Region	EU	8 / 119(6,7 %)	1 / 51 (2,0 %)	3,429 [0,440; 26,708] 0,239	0,307	3,604 [0,439; 29,590] 0,233	-4,762 [-10,801; 1,277] 0,122
	US	15 / 261 (5,7 %)	11 / 125 (8,8 %)	0,653 [0,309; 1,380] 0,264		0,632 [0,281; 1,419] 0,266	3,053 [-2,906; 9,011] 0,315
	ROW	7 / 157 (4,5 %)	5 / 75 (6,7 %)	0,669 [0,219; 2,038] 0,479		0,653 [0,200; 2,131] 0,480	2,208 [-4,504; 8,920] 0,519

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Rasse	Weiss	26 / 420 (6,2 %)	13 / 187 (7,0 %)	0,890 [0,468; 1,694] 0,724	0,670	0,883 [0,443; 1,760] 0,724	0,761 [-3,704; 5,227] 0,738
	Schwarz	3 / 100 (3,0 %)	4 / 57 (7,0 %)	0,428 [0,099; 1,843] 0,254		0,410 [0,088; 1,900] 0,254	4,018 [-3,652; 11,687] 0,305
	Andere	1 / 17 (5,9 %)	0 / 7 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	25 / 407 (6,1 %)	16 / 202 (7,9 %)	0,775 [0,424; 1,419] 0,410	0,424	0,761 [0,397; 1,460] 0,411	1,778 [-2,789; 6,346] 0,445
	Nein	5 / 130 (3,8 %)	1 / 49 (2,0 %)	1,885 [0,226; 15,728] 0,558		1,920 [0,219; 16,861] 0,556	-1,805 [-7,036; 3,426] 0,499

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 788 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

4.3.1.3.4.4.14 <Endpunkt Patienten mit Anämie> – RCT

Tabelle 4-452: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Anämie> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	0 / 26 (0,0 %)	0 / 12 (0,0 %)	n.a.	0,974	n.a.	n.a.
	≥ 65 Jahre	1 / 15 (6,7 %)	0 / 6 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	1 / 25 (4,0 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.	0,979	n.a.	n.a.
	Weiblich	0 / 16 (0,0 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Region	EU	0 / 35 (0,0 %)	0 / 14 (0,0 %)	n.a.	0,980	n.a.	n.a.
	US	1 / 6 (16,7 %)	0 / 4 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	1 / 39 (2,6 %)	0 / 17 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Schwarz	0 / 1 (0,0 %)	0 / 0 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 1 (0,0 %)	0 / 1 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	0 / 22 (0,0 %)	0 / 10 (0,0 %)	n.a.	0,977	n.a.	n.a.
	Nein	1 / 19 (5,3 %)	0 / 8 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
SAF = Safety Set KI = Konfidenzintervall Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 59 Patienten. Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-453: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Anämie (SUE)> aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	0 / 26 (0,0 %)	0 / 12 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	≥ 65 Jahre	0 / 15 (0,0 %)	0 / 6 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	0 / 25 (0,0 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Weiblich	0 / 16 (0,0 %)	0 / 9 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Region	EU	0 / 35 (0,0 %)	0 / 14 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	US	0 / 6 (0,0 %)	0 / 4 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	0 / 39 (0,0 %)	0 / 17 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Schwarz	0 / 1 (0,0 %)	0 / 0 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 1 (0,0 %)	0 / 1 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	0 / 22 (0,0 %)	0 / 10 (0,0 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Nein	0 / 19 (0,0 %)	0 / 8 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

In der Studie PA-CL-03A wurden die Behandlungsarme mit den Dosierungen 7,5 g, 10,0 g und 12,5 g gepoolt.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevHCl	PA21 vs. Sevelamer HCl			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
KI = Konfidenzintervall Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 59 Patienten. Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-454: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Anämie> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	13 / 401 (3,2 %)	9 / 179 (5,0 %)	0,645 [0,281; 1,481] 0,301	0,185	0,633 [0,265; 1,509] 0,302	1,786 [-1,942; 5,514] 0,348
	≥ 65 Jahre	3 / 136 (2,2 %)	7 / 72 (9,7 %)	0,227 [0,060; 0,851] 0,028		0,209 [0,052; 0,836] 0,027	7,516 [-0,106; 15,139] 0,053
Geschlecht	Männlich	9 / 298 (3,0 %)	10 / 153 (6,5 %)	0,462 [0,192; 1,113] 0,085	0,959	0,445 [0,177; 1,120] 0,086	3,516 [-0,990; 8,022] 0,126
	Weiblich	7 / 239 (2,9 %)	6 / 98 (6,1 %)	0,478 [0,165; 1,387] 0,175		0,463 [0,151; 1,413] 0,176	3,194 [-2,164; 8,551] 0,243
Dialysetyp	HD	15 / 498 (3,0 %)	15 / 235 (6,4 %)	0,472 [0,235; 0,949] 0,035	0,924	0,455 [0,219; 0,948] 0,036	3,371 [-0,201; 6,943] 0,064
	PD	1 / 39 (2,6 %)	1 / 16 (6,3 %)	0,410 [0,027; 6,166] 0,519		0,395 [0,023; 6,726] 0,521	3,686 [-9,555; 16,926] 0,585
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	5 / 207 (2,4 %)	7 / 103 (6,8 %)	0,355 [0,116; 1,093] 0,071	0,551	0,339 [0,105; 1,097] 0,071	4,381 [-1,081; 9,842] 0,116
	Nein	11 / 330 (3,3 %)	9 / 148 (6,1 %)	0,548 [0,232; 1,295] 0,170		0,533 [0,216; 1,314] 0,172	2,748 [-1,687; 7,182] 0,225
Region	EU	2 / 119 (1,7 %)	3 / 51 (5,9 %)	0,286 [0,049; 1,659] 0,163	0,097	0,274 [0,044; 1,689] 0,163	4,202 [-2,850; 11,254] 0,243
	US	4 / 261 (1,5 %)	9 / 125 (7,2 %)	0,213 [0,067; 0,678] 0,009		0,201 [0,061; 0,665] 0,009	5,667 [0,730; 10,605] 0,024
	ROW	10 / 157 (6,4 %)	4 / 75 (5,3 %)	1,194 [0,387; 3,684] 0,757		1,207 [0,366; 3,984] 0,757	-1,036 [-7,586; 5,514] 0,757

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Rasse	Weiss	15 / 420 (3,6 %)	11 / 187 (5,9 %)	0,607 [0,284; 1,297] 0,197	n.a.	0,593 [0,267; 1,316] 0,199	2,311 [-1,607; 6,229] 0,248
	Schwarz	1 / 100 (1,0 %)	5 / 57 (8,8 %)	0,114 [0,014; 0,952] 0,045		0,105 [0,012; 0,923] 0,042	7,772 [-0,163; 15,707] 0,055
	Andere	0 / 17 (0,0 %)	0 / 7 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	1 / 69 (1,4 %)	3 / 27 (11,1 %)	0,130 [0,014; 1,200] 0,072	0,221	0,118 [0,012; 1,186] 0,069	9,662 [-3,228; 22,552] 0,142
	Nicht-Hispanisch o. Latino	15 / 468 (3,2 %)	13 / 224 (5,8 %)	0,552 [0,267; 1,141] 0,109		0,537 [0,251; 1,150] 0,110	2,598 [-0,949; 6,146] 0,151
Begleit-medikation	Ja	5 / 290 (1,7 %)	8 / 140 (5,7 %)	0,302 [0,101; 0,906] 0,033	0,332	0,289 [0,093; 0,902] 0,032	3,990 [-0,248; 8,228] 0,065
	Nein	11 / 247 (4,5 %)	8 / 111 (7,2 %)	0,618 [0,256; 1,494] 0,285		0,600 [0,234; 1,536] 0,287	2,754 [-2,891; 8,399] 0,339

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar

vs. = versus

RR = relatives Risiko

OR = Odds Ratio

ARR = Absolute Risikoreduktion

SAF = Safety Set

KI = Konfidenzintervall

Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 788 Patienten.

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]							

Tabelle 4-455: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Anämie (SUE)> aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	1 / 401 (0,2 %)	3 / 179 (1,7 %)	0,149 [0,016; 1,421] 0,098	0,971	0,147 [0,015; 1,420] 0,097	1,427 [-0,532; 3,385] 0,153
	≥ 65 Jahre	1 / 136 (0,7 %)	0 / 72 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Geschlecht	Männlich	1 / 298 (0,3 %)	3 / 153 (2,0 %)	0,171 [0,018; 1,631] 0,125	0,968	0,168 [0,017; 1,632] 0,124	1,625 [-0,689; 3,939] 0,169
	Weiblich	1 / 239 (0,4 %)	0 / 98 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Dialysetyp	HD	2 / 498 (0,4 %)	3 / 235 (1,3 %)	0,315 [0,053; 1,870] 0,203	n.a.	0,312 [0,052; 1,879] 0,203	0,875 [-0,673; 2,423] 0,268
	PD	0 / 39 (0,0 %)	0 / 16 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	0 / 207 (0,0 %)	3 / 103 (2,9 %)	n.a.	0,957	n.a.	n.a.
	Nein	2 / 330 (0,6 %)	0 / 148 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Region	EU	1 / 119 (0,8 %)	1 / 51 (2,0 %)	0,429 [0,027; 6,720] 0,546	0,998	0,424 [0,026; 6,909] 0,547	1,120 [-3,061; 5,302] 0,599
	US	0 / 261 (0,0 %)	2 / 125 (1,6 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	ROW	1 / 157 (0,6 %)	0 / 75 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Rasse	Weiss	2 / 420 (0,5 %)	3 / 187 (1,6 %)	0,297 [0,050; 1,762] 0,181	n.a.	0,293 [0,049; 1,771] 0,181	1,128 [-0,804; 3,060] 0,252
	Schwarz	0 / 100 (0,0 %)	0 / 57 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 17 (0,0 %)	0 / 7 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Ethnizität	Hispanisch o. Latino	0 / 69 (0,0 %)	2 / 27 (7,4 %)	n.a.	0,976	n.a.	n.a.
	Nicht-Hispanisch o. Latino	2 / 468 (0,4 %)	1 / 224 (0,4 %)	0,957 [0,087; 10,501] 0,971		0,957 [0,086; 10,611] 0,971	0,019 [-1,038; 1,076] 0,972
Begleit-medikation	Ja	0 / 290 (0,0 %)	2 / 140 (1,4 %)	n.a.	0,966	n.a.	n.a.
	Nein	2 / 247 (0,8 %)	1 / 111 (0,9 %)	0,899 [0,082; 9,809] 0,930		0,898 [0,081; 10,008] 0,930	0,091 [-2,001; 2,183] 0,932

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar

vs. = versus

RR = relatives Risiko

OR = Odds Ratio

ARR = Absolute Risikoreduktion

SAF = Safety Set

KI = Konfidenzintervall

Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 788 Patienten.

Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-456: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Anämie> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	23 / 401 (5,7 %)	22 / 179 (12,3 %)	0,467 [0,267; 0,815] 0,007	0,163	0,434 [0,235; 0,802] 0,008	6,555 [0,909; 12,200] 0,023
	≥ 65 Jahre	4 / 136 (2,9 %)	11 / 72 (15,3 %)	0,193 [0,064; 0,583] 0,004		0,168 [0,051; 0,549] 0,003	12,337 [2,859; 21,814] 0,011
Geschlecht	Männlich	13 / 298 (4,4 %)	17 / 153 (11,1 %)	0,393 [0,196; 0,787] 0,008	0,805	0,365 [0,172; 0,773] 0,008	6,749 [0,959; 12,538] 0,022
	Weiblich	14 / 239 (5,9 %)	16 / 98 (16,3 %)	0,359 [0,182; 0,707] 0,003		0,319 [0,149; 0,682] 0,003	10,469 [1,901; 19,037] 0,017
Dialysetyp	HD	26 / 498 (5,2 %)	30 / 235 (12,8 %)	0,409 [0,248; 0,675] < 0,001	0,332	0,376 [0,217; 0,653] < 0,001	7,545 [2,556; 12,535] 0,003
	PD	1 / 39 (2,6 %)	3 / 16 (18,8 %)	0,137 [0,015; 1,218] 0,075		0,114 [0,011; 1,195] 0,070	16,186 [-5,618; 37,990] 0,146
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	8 / 207 (3,9 %)	12 / 103 (11,7 %)	0,332 [0,140; 0,786] 0,012	0,740	0,305 [0,120; 0,771] 0,012	7,786 [0,671; 14,901] 0,032
	Nein	19 / 330 (5,8 %)	21 / 148 (14,2 %)	0,406 [0,225; 0,732] 0,003		0,369 [0,192; 0,711] 0,003	8,432 [1,834; 15,029] 0,012
Region	EU	3 / 119 (2,5 %)	4 / 51 (7,8 %)	0,321 [0,075; 1,385] 0,128	0,642	0,304 [0,065; 1,410] 0,128	5,322 [-2,876; 13,521] 0,203
	US	10 / 261 (3,8 %)	16 / 125 (12,8 %)	0,299 [0,140; 0,641] 0,002		0,271 [0,119; 0,617] 0,002	8,969 [2,262; 15,675] 0,009
	ROW	14 / 157 (8,9 %)	13 / 75 (17,3 %)	0,514 [0,255; 1,039] 0,064		0,467 [0,207; 1,051] 0,066	8,416 [-2,100; 18,933] 0,117

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Rasse	Weiss	25 / 420 (6,0 %)	25 / 187 (13,4 %)	0,445 [0,263; 0,754] 0,003	n.a.	0,410 [0,229; 0,735] 0,003	7,417 [1,680; 13,153] 0,011
	Schwarz	2 / 100 (2,0 %)	8 / 57 (14,0 %)	0,143 [0,031; 0,648] 0,012		0,125 [0,026; 0,611] 0,010	12,035 [1,922; 22,148] 0,020
	Andere	0 / 17 (0,0 %)	0 / 7 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	17 / 407 (4,2 %)	24 / 202 (11,9 %)	0,352 [0,193; 0,639] <0,001	0,819	0,323 [0,169; 0,617] <0,001	7,704 [2,553; 12,856] 0,003
	Nein	10 / 130 (7,7 %)	9 / 49 (18,4 %)	0,419 [0,181; 0,969] 0,042		0,370 [0,141; 0,976] 0,045	10,675 [-2,237; 23,587] 0,105

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar

vs. = versus

RR = relatives Risiko

OR = Odds Ratio

ARR = Absolute Risikoreduktion

SAF = Safety Set

KI = Konfidenzintervall

Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 788 Patienten.

Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-457: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Anämie (SUE)> aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation (A2) SAF**

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
Altersgruppe	< 65 Jahre	1 / 401 (0,2 %)	4 / 179 (2,2 %)	0,112 [0,013; 0,991] 0,049	0,605	0,109 [0,012; 0,986] 0,049	1,985 [-0,259; 4,229] 0,083
	≥ 65 Jahre	1 / 136 (0,7 %)	2 / 72 (2,8 %)	0,265 [0,024; 2,870] 0,274		0,259 [0,023; 2,909] 0,274	2,042 [-2,068; 6,153] 0,330
Geschlecht	Männlich	1 / 298 (0,3 %)	4 / 153 (2,6 %)	0,128 [0,014; 1,138] 0,065	0,775	0,125 [0,014; 1,132] 0,064	2,279 [-0,366; 4,924] 0,091
	Weiblich	1 / 239 (0,4 %)	2 / 98 (2,0 %)	0,205 [0,019; 2,235] 0,194		0,202 [0,018; 2,250] 0,193	1,622 [-1,322; 4,567] 0,280
Dialysetyp	HD	2 / 498 (0,4 %)	6 / 235 (2,6 %)	0,157 [0,032; 0,773] 0,023	n.a.	0,154 [0,031; 0,768] 0,023	2,152 [0,034; 4,269] 0,046
	PD	0 / 39 (0,0 %)	0 / 16 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Vorherige Behandlung mit Sevelamer	Ja	0 / 207 (0,0 %)	5 / 103 (4,9 %)	n.a.	0,972	n.a.	n.a.
	Nein	2 / 330 (0,6 %)	1 / 148 (0,7 %)	0,897 [0,082; 9,815] 0,929		0,896 [0,081; 9,963] 0,929	0,070 [-1,499; 1,638] 0,931
Region	EU	1 / 119 (0,8 %)	1 / 51 (2,0 %)	0,429 [0,027; 6,720] 0,546	0,998	0,424 [0,026; 6,909] 0,547	1,120 [-3,061; 5,302] 0,599
	US	0 / 261 (0,0 %)	5 / 125 (4,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	ROW	1 / 157 (0,6 %)	0 / 75 (0,0 %)	n.a.			
Rasse	Weiss	2 / 420 (0,5 %)	5 / 187 (2,7 %)	0,178 [0,035; 0,910] 0,038	n.a.	0,174 [0,033; 0,906] 0,038	2,198 [-0,237; 4,632] 0,077

Parameter	Sub-gruppen-merkmal	PA21	SevCa	PA21 vs. Sevelamerkarbonat			
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert	P-Wert der Inter-aktion	Odds Ratio OR [95% KI] p-Wert	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI] p-Wert
	Schwarz	0 / 100 (0,0 %)	1 / 57 (1,8 %)	n.a.		n.a.	n.a.
	Andere	0 / 17 (0,0 %)	0 / 7 (0,0 %)	n.a.		n.a.	n.a.
Begleit-medikation	Ja	0 / 407 (0,0 %)	5 / 202 (2,5 %)	n.a.	0,967	n.a.	n.a.
	Nein	2 / 130 (1,5 %)	1 / 49 (2,0 %)	0,754 [0,070; 8,128] 0,816		0,750 [0,066; 8,462] 0,816	0,502 [-4,030; 5,035] 0,828

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
vs. = versus
RR = relatives Risiko
OR = Odds Ratio
ARR = Absolute Risikoreduktion
SAF = Safety Set
KI = Konfidenzintervall
Die Ergebnisse dieses Endpunktes beziehen sich auf das SAF mit N = 788 Patienten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

4.3.1.3.5 Zusammenfassung der Ergebnisse der Gesamtpopulation aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3.1 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Zur Beurteilung des Zusatznutzens von Sucroferric Oxyhydroxide gegenüber Sevelamer liegen zwei Studien vor: PA-CL-03A, eine neunwöchige Dosisfindungsstudie der Phase II (n = 98), sowie PA-CL-05A/05B, eine einjährige Zulassungsstudie der Phase III (n = 1.041). Zusätzlich zu den Gesamtergebnissen der Studie PA-CL-05A/05B sind in diesem Dossier auch die Zwischenergebnisse des ersten Teils dieser Studie, PA-CL-05A, dargestellt. In den folgenden Abschnitten werden die Ergebnisse für jede Studie separat berichtet. Zunächst werden die Ergebnisse für die Gesamtstudienpopulation (Zielpopulation) wiedergegeben, gefolgt von den Resultaten für die Teilpopulation A2 (Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen). Eine tabellarische Übersicht über die Ergebnisse der Studien PA-CL-03A (Tabelle 4-458), PA-CL-05A/05B (Tabelle 4-459), sowie Teil 1 dieser Studie, PA-CL-05A (Tabelle 4-460), befinden sich am Ende dieses Abschnitts.

Studie PA-CL-03A (Gesamtpopulation)

Mortalität

In der Studie PA-CL-03A zeigten sich keine Unterschiede zwischen mit Sucroferric Oxyhydroxide und mit Sevelamer behandelten Patienten der Gesamtpopulation. Während der Studienzeit traten weder bei den mit Sucroferric Oxyhydroxide, noch bei den mit Sevelamer behandelten Patienten Todesfälle auf.

Morbidität

Bei keinem der in PA-CL-03A ausgewerteten Morbiditätsendpunkte zeigten sich in der Gesamtpopulation signifikante Unterschiede zwischen den mit Sucroferric Oxyhydroxide und den mit Sevelamer behandelten Patienten. Dies umfasst folgende Endpunkte:

- Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis
- Patienten mit kardialen Störungen

- Patienten mit vaskulären Störungen
- Patienten mit Störungen des Nervensystems
- Patienten mit symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Fraktur
- Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie (ausgewertet auf Basis von PTs; FAS und SAF)
- Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie (ausgewertet nach Laborwerten; FAS und SAF)
- Patienten mit hyperkalzämischer Krise (FAS und SAF)
- Therapietreue (Compliance; 80-120% der geplanten Tabletteneinnahme)
- Veränderungen im Serumphosphatspiegel
- Veränderungen im Serumkalziumspiegel
- Patienten mit Hospitalisierung

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In Studie PA-CL-03A wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben. Daten zur Tablettenlast wurden erhoben und dargestellt, sind jedoch für die aktuelle Nutzenbewertung nicht aussagekräftig, da in dieser Phase II Dosisfindungsstudie eine Tablette niedrigerer Dosierstärke von Sucroferric Oxyhydroxide verwendet wurde, die nicht der gegenwärtigen Zulassung entspricht.

Sicherheit

Auch bei den für PA-CL-03A ausgewerteten Sicherheitsendpunkten bestanden in der Gesamtpopulation keine signifikanten Unterschiede zwischen den mit Sucroferric Oxyhydroxide und den mit Sevelamer behandelten Patienten. Dies umfasst folgende Endpunkte:

- Patienten mit UE
- Patienten mit SUE
- Patienten mit Therapieabbruch wegen UE
- Patienten mit milden UE
- Patienten mit moderaten UE
- Patienten mit schweren UE
- Patienten mit metabolischer Azidose

- Patienten mit Hyperphosphatämie (nach PTs oder auf Basis von Laborwerten ausgewertet)
- Patienten mit Hypophosphatämie (nach PTs oder auf Basis von Laborwerten ausgewertet)
- Patienten mit Hypokalzämie (nach PTs oder auf Basis von Laborwerten ausgewertet)
- Patienten mit Hyperparathyreoidismus (nach PTs oder auf Basis von Laborwerten ausgewertet)
- Patienten mit milder Diarrhö
- Patienten mit moderater Diarrhö
- Patienten mit schwerer Diarrhö
- Patienten mit Übelkeit
- Patienten mit Übelkeit (SUE)
- Patienten mit Erbrechen
- Patienten mit Erbrechen (SUE)
- Patienten mit verringertem Appetit
- Patienten mit verringertem Appetit (SUE)
- Patienten mit Obstipation
- Patienten mit Obstipation (SUE)
- Patienten mit gastrointestinalen Störungen (SUE)
- Patienten mit gastrointestinalen Blutungen
- Patienten mit Hyperkaliämie
- Patienten mit Anämie
- Patienten mit Anämie (SUE)

Insgesamt fällt bei Betrachtung der Ergebnisse der Phase II Studie PA-CL-03A auf, dass schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sowohl bei den mit Sucroferric Oxyhydroxide (5,3 %), als auch bei den mit Sevelamer behandelten Patienten (7,7 %) relativ selten auftraten. Obwohl bei allen behandelten Patienten relativ häufig milde UEs auftraten (47,4 % der mit Sucroferric Oxyhydroxide und 38,5 % der mit Sevelamer behandelten Patienten), waren schwere UEs ebenfalls selten (Sucroferric Oxyhydroxide: 2,6 %; Sevelamer: 3,8 %). Unter beiden Medikamenten brachen zwischen einem Fünftel und einem Viertel der Studienpatienten die Studie aufgrund von UEs ab (Sucroferric Oxyhydroxide: 22,4 %; Sevelamer: 23,1 %). Das am häufigsten auftretende UE war Hypophosphatämie (Auswertung nach PTs; Sucroferric

Oxyhydroxide: 22,4 %; Sevelamer: 11,5 %) und Hypokalzämie (ausgewertet auf Basis von Laborwerten; Sucroferric Oxyhydroxide: 19,7 %; Sevelamer: 19,2 %).

Studie PA-CL-05A (Teil 1 der Gesamtstudie PA-CL-05A/05B; Gesamtpopulation)

Mortalität

Im ersten Teil der Phase III Studie PA-CL-05A/05B, PA-CL-05A verstarben insgesamt 1,9 % der mit Sucroferric Oxyhydroxide behandelten und 2,0 % der mit Sevelamer behandelten Patienten mit chronischer, dialysepflichtiger Niereninsuffizienz, wobei der Unterschied zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant war (p = 0,873).

Morbidität

Für die folgende Endpunkte betreffend die Morbidität bestand im ersten Teil der Studie, PA-CL-05A, kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten der Gesamtpopulation, die mit Sucroferric Oxyhydroxide und Patienten, die mit Sevelamer behandelt wurden:

- Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis
- Patienten mit kardialen Störungen
- Patienten mit vaskulären Störungen
- Patienten mit Störungen des Nervensystems
- Patienten mit symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Fraktur
- Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie (ausgewertet auf Basis von PTs; FAS und SAF)
- Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie (ausgewertet nach Laborwerten; FAS und SAF)
- Patienten mit anhaltender Hyperkalzämie (FAS und SAF)
- Patienten mit hyperkalzämischer Krise (FAS und SAF)
- Therapietreue (Compliance; 80 - 120% der geplanten Anzahl Tabletten)
- Veränderungen im Serumphosphatspiegel
- Veränderungen im Serumkalziumspiegel
- Patienten mit Hospitalisierung

Der einzige Morbiditätsendpunkt, bei dem im ersten Teil der Studie, PA-CL-05A, ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen bestand ist die Therapietreue (Compliance; 70 %-120 % der geplanten Anzahl Tabletten): Mit 82,7 % war diese bei den mit Sucroferric Oxyhydroxide behandelten Patienten signifikant höher als bei den mit Sevelamer behandelten Patienten (77,2 %; p = 0,043).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde im ersten Teil der Phase III Studie, PA-CL-05A anhand des SF-36 Fragebogens erhoben. Dabei konnte weder in Bezug auf die psychische noch bzgl. der körperlichen Komponente des SF-36 Scores ein signifikanter Unterschied zwischen den mit Sucroferric Oxyhydroxide und den mit Sevelamer behandelten Patienten festgestellt werden.

Ein weiterer Aspekt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die Tablettenlast, war zwischen den mit Sucroferric Oxyhydroxide und mit Sevelamer behandelten Patienten in der Gesamtpopulation signifikant unterschiedlich (p < 0,001): Während mit Sevelamer behandelte Patienten über den Zeitraum des ersten Teils der Studie durchschnittlich 8,1 Tabletten (SD 3,15) pro Tag einnahmen, waren dies bei den mit Sucroferric Oxyhydroxide behandelten Patienten der Gesamtpopulation nur durchschnittlich 3,1 Tabletten (SD 1,13) pro Tag.

Sicherheit

Bei der Mehrheit der Sicherheitsendpunkte ergab sich im ersten Teil der Phase III Studie, PA-CL-05A bei Patienten der Gesamtpopulation kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen:

- Patienten mit SUE
- Patienten mit milden UE
- Patienten mit moderaten UE
- Patienten mit schweren UE
- Patienten mit metabolischer Azidose
- Patienten mit anhaltender Hyperphosphatämie
- Patienten mit Hypophosphatämie (nach PTs oder auf Basis von Laborwerten ausgewertet)
- Patienten mit anhaltender Hypophosphatämie
- Patienten mit Hypokalzämie (nach PTs oder auf Basis von Laborwerten ausgewertet)
- Patienten mit Hyperparathyreoidismus (nach PTs oder auf Basis von Laborwerten ausgewertet)

- Patienten mit schwerer Diarrhö
- Patienten mit Übelkeit (SUE)
- Patienten mit Erbrechen
- Patienten mit Erbrechen (SUE)
- Patienten mit verringertem Appetit
- Patienten mit verringertem Appetit (SUE)
- Patienten mit Obstipation (SUE)
- Patienten mit gastrointestinalen Störungen (SUE)
- Patienten mit gastrointestinalen Blutungen
- Patienten mit Hyperkaliämie
- Patienten mit Anämie
- Patienten mit Anämie (SUE)

Signifikante Unterschiede zeigten sich hingegen für folgende Sicherheitsendpunkte:

- Patienten mit UE
- Patienten mit Therapieabbruch wegen UE
- Patienten mit Hyperphosphatämie (nach PTs oder auf Basis von Laborwerten ausgewertet)
- Patienten mit milder Diarrhö
- Patienten mit moderater Diarrhö
- Patienten mit Übelkeit
- Patienten mit Obstipation

Patienten mit UE waren in PA-CL-05A unter Sucroferric Oxyhydroxide innerhalb der Gesamtpopulation häufiger (83,9 %) als unter Sevelamer (76,7 %), wobei der Gruppenunterschied signifikant war ($p = 0,008$). Häufiger waren auch Patienten, welche die Behandlung aufgrund UE abbrachen (Sucroferric Oxyhydroxide: 16,4 %; Sevelamer: 6,6 %; $p < 0,001$). Schwerwiegende UEs traten in beiden Behandlungsarmen gleich häufig auf (Sucroferric Oxyhydroxide: 18,8 %; Sevelamer: 19,8 %; $p = 0,693$). Betrachtet man die Patienten mit UEs aber getrennt nach Schweregrad, so lässt sich weder bei den Patienten mit milden noch bei Patienten mit moderaten oder schweren UEs ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen feststellen.

Mit 13,9 %, bzw. 41,0 % war der Anteil an mit Sucroferric Oxyhydroxide behandelten Patienten der Gesamtpopulation, bei denen eine Hyperphosphatämie (Auswertung auf Basis von PTs, bzw. nach Laborwerten) diagnostiziert wurde, in PA-CL-05A grösser als der Anteil Sevelamer Patienten mit derselben Diagnose, wobei der Unterschied zwischen den beiden Gruppen jeweils signifikant war (8,3 % bei Auswertung nach PTs; p = 0,011) bzw. 28,4 % (Auswertung auf Basis von Laborwerten; p < 0,001). In Bezug auf die anhaltende Hyperphosphatämie bestand jedoch kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Im Sucroferric Oxyhydroxide Behandlungsarm traten bei einem größeren Anteil Patienten milde und moderate Diarrhö auf (14,4 %, bzw. 5,9 %) als bei den Sevelamer Patienten (4,3 %, bzw. 2,6 %). Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen waren signifikant (p < 0,001 bzw. p = 0,021). In den meisten Fällen trat die Diarrhö jedoch bei den Sucroferric Oxyhydroxide Patienten nur zu Studienbeginn auf und war lediglich vorübergehender Natur. In Bezug auf Patienten mit schwerer Diarrhö bestand zudem zwischen den beiden Patientengruppen kein signifikanter Unterschied: Diese trat in beiden Behandlungsarmen nur selten auf (0,3 % der Patienten unter Sucroferric Oxyhydroxide Patienten bzw. 0,6 % unter Sevelamer).

In PA-CL-05A traten Übelkeit und Obstipation in der Gesamtpopulation bei einem geringeren Anteil der Patienten auf, die mit Sucroferric Oxyhydroxide behandelt worden waren, als bei mit Sevelamer behandelten Patienten (Sucroferric Oxyhydroxide: 7,4 % und 3,8 %; Sevelamer: 11,2 % und 7,2 %). Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen war dabei jeweils signifikant (p = 0,037 und p = 0,019).

Bei der Beurteilung dieser Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass die Auswertung sämtlicher auf PTs basierender Endpunkte drei zusätzliche Wochen (der für diese Nutzenbewertung aufgrund der nicht zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht relevanten Phase 2 der Studie) für die mit PA21 behandelten Patienten umfasste, nicht aber für die mit Sevelamer behandelten Patienten. Dies heißt, dass die für Sucroferric Oxyhydroxide berichteten Sicherheitsendpunkte, die auf Basis von PTs ausgewertet wurden, einen um drei Wochen längeren Zeitraum umfassen als die für Sevelamer berichteten.

Studie PA-CL05A/05B (Gesamtpopulation)

Mortalität

Während der Studiendauer der einjährigen Phase III Studie PA-CL-05A/05B verstarben insgesamt 2,9 % der mit Sucroferric Oxyhydroxide und 4,0 % der mit Sevelamer behandelten Patienten mit chronischer, dialysepflichtiger Niereninsuffizienz. Der Gruppenunterschied war statistisch nicht signifikant (p = 0,325).

Morbidität

Für keinen der Morbiditätsendpunkte zeigte sich in der Auswertung der Phase III Studie PA-CL-05A/05B ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten, die mit Sucroferric Oxyhydroxide und Patienten, die mit Sevelamer behandelt worden waren. Dies umfasst folgende Endpunkte:

- Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis
- Patienten mit kardialen Störungen
- Patienten mit vaskulären Störungen
- Patienten mit Störungen des Nervensystems
- Patienten mit symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Fraktur
- Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie (ausgewertet auf Basis von PTs; FAS und SAF)
- Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie (ausgewertet nach Laborwerten; FAS und SAF)
- Patienten mit anhaltender Hyperkalzämie (FAS und SAF)
- Patienten mit hyperkalzämischer Krise (FAS und SAF)
- Therapietreue (Compliance; 80 % - 120 % der geplanten Anzahl Tabletten)
- Therapietreue (Compliance; 70 % - 120 % der geplanten Anzahl Tabletten)
- Veränderungen im Serumphosphatspiegel
- Veränderungen im Serumkalziumspiegel
- Patienten mit Hospitalisierung

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde nur im ersten Teil (PA-CL-05A) der Phase III Studie PA-CL-05A/05B erhoben und ist entsprechend bei den Ergebnissen der Gesamtpopulation bei PA-CL-05A aufgeführt.

Ein weiterer Aspekt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die Tablettenlast, war über die gesamte Dauer der Studie PA-CL-05A/05B bei den mit Sucroferric Oxyhydroxide behandelten Patienten der Gesamtpopulation signifikant geringer gegenüber den mit Sevelamer behandelten Patienten ($p < 0,001$): Während letztere Patienten durchschnittlich 8,7 Tabletten (SD 3,56) pro Tag einnahmen, waren dies bei den mit Sucroferric Oxyhydroxide behandelten Patienten der Gesamtpopulation nur durchschnittlich 3,3 Tabletten (SD 1,25) pro Tag.

Sicherheit

Bei der Mehrheit der Sicherheitsendpunkte ergab sich bei der Auswertung der Gesamtstudie PA-CL-05A/05B bei Patienten der Gesamtpopulation kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen:

- Patienten mit UE
- Patienten mit SUE
- Patienten mit milden UE
- Patienten mit moderaten UE
- Patienten mit schweren UE
- Patienten mit metabolischer Azidose
- Patienten mit Hyperphosphatämie (nach PTs ausgewertet)
- Patienten mit anhaltender Hyperphosphatämie
- Patienten mit Hypophosphatämie (nach PTs oder auf Basis von Laborwerten ausgewertet)
- Patienten mit anhaltender Hypophosphatämie
- Patienten mit Hypokalzämie (nach PTs oder auf Basis von Laborwerten ausgewertet)
- Patienten mit schwerer Diarrhö
- Patienten mit Übelkeit (SUE)
- Patienten mit Erbrechen
- Patienten mit Erbrechen (SUE)
- Patienten mit verringertem Appetit (SUE)
- Patienten mit Obstipation (SUE)
- Patienten mit gastrointestinalen Störungen (SUE)
- Patienten mit gastrointestinalen Blutungen
- Patienten mit Hyperkaliämie

Auf der Ebene der Gesamtpopulation bestanden in der Phase III Studie PA-CL-05A/05B bei folgenden Endpunkten signifikante Unterschiede:

- Patienten mit Therapieabbruch wegen UE
- Patienten mit Hyperphosphatämie (auf Basis von Laborwerten ausgewertet)

- Patienten mit Hyperparathyreoidismus (nach PTs oder auf Basis von Laborwerten ausgewertet)
- Patienten mit milder Diarrhö
- Patienten mit moderater Diarrhö
- Patienten mit Übelkeit
- Patienten mit verringertem Appetit
- Patienten mit Obstipation
- Patienten mit Anämie
- Patienten mit SUE Anämie

Der Anteil Patienten, die die Therapie mit Sucroferric Oxyhydroxide aufgrund von UE abbrachen, war mit insgesamt 20,9 % grösser als der Anteil von Sevelamer Patienten (10,3 %; $p < 0,001$). Schwerwiegende UEs waren aber auch in der Gesamtstudie PA-CL-05A/05B in beiden Behandlungsarmen gleich häufig: Sucroferric Oxyhydroxide: 26,6 % vs. Sevelamer: 29,6% ($p = 0,301$). Betrachtet man die Patienten mit UEs getrennt nach Schweregrad, so lässt sich auch in der Gesamtstudie weder bei den Patienten mit mildem UE, noch bei Patienten mit moderaten oder schweren UEs ein signifikanter Gruppenunterschied feststellen.

Mit 42,1 % war auch der Anteil der Patienten an der Gesamtpopulation in der Studie PA-CL-05A/05B, bei denen eine Hyperphosphatämie (Auswertung nach Laborwerten) diagnostiziert wurde, grösser als der Anteil Sevelamer Patienten mit derselben Diagnose (31,0 % $p < 0,001$). In Bezug auf die anhaltende Hyperphosphatämie bestand aber kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Im Gegensatz zur Auswertung des ersten Teils der Studie, PA-CL-05A, zeigten sich bei der Gesamtauswertung der Studie PA-CL-05A/05B signifikante Unterschiede in Bezug auf den Anteil der Patienten der Gesamtpopulation mit Hyperparathyreoidismus. Dies gilt sowohl in der Auswertung auf Basis von PTs wie auch in der Auswertung auf Basis von Laborwerten: Bei den mit Sucroferric Oxyhydroxide behandelten Patienten traten nur bei 8,6 %, bzw. 39,9 % der Patienten ein Hyperparathyreoidismus auf, je nachdem, ob nach PTs oder Laborwerten ausgewertet wurde, bei den mit Sevelamer behandelten Patienten war dies bei 14,1 %, bzw. bei 46,6 % der Fall ($p = 0,007$, bzw. $p = 0,036$).

Milde und moderate Diarrhö traten, wie auch in Teil 1 der Studie, in der Gesamtstudie PA-CL-05A/05B unter Sucroferric Oxyhydroxide bei einem höheren Anteil Patienten auf (16,8 %, bzw. 6,5 %) als unter Sevelamer (7,2 %, bzw. 3,4 %). Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen waren dabei signifikant ($p < 0,001$, bzw. $p = 0,046$). In den meisten Fällen trat die Diarrhö jedoch bei den Sucroferric Oxyhydroxide Patienten nur zu Anfang der Studie auf und war

vorübergehender Natur. In Bezug auf Patienten mit schwerer Diarrhö bestand hingegen, wie auch schon in Teil 1 der Studie beobachtet, kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen: Diese trat sehr selten auf (0,3 % der Sucroferric Oxyhydroxide Patienten und 0,9 % der Sevelamer Patienten).

In der Gesamtauswertung der Studie PA-CL-05A/05B trat wie auch in der Auswertung des ersten Teils der Studie (PA-CL-05A), verringerter Appetit bei einem geringeren Anteil Patienten der Gesamtpopulation, die mit Sucroferric Oxyhydroxide behandelt worden waren, auf, als bei den mit Sevelamer behandelten Patienten (Sucroferric Oxyhydroxide: 2,1 %; Sevelamer: 4,6 %). Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen war in der Auswertung der Gesamtstudie jedoch im Gegensatz zur Auswertung des ersten Teils der Studie signifikant (p = 0,029). Gleich wie in der Auswertung des ersten Teils der Studie, trat bei einem geringeren Anteil mit Sucroferric Oxyhydroxide als mit Sevelamer behandelten Patienten Obstipation auf (5,1 % vs. 8,3 %), wobei auch hier der Gruppenunterschied signifikant war (p = 0,041). Übelkeit trat in der Gesamtpopulation der Studie PA-CL-05A/05B, wie auch bereits in der Auswertung des ersten Teils der Studie, PA-CL-05A, unter Sevelamer häufiger auf als unter Sucroferric Oxyhydroxide (14,4 % vs. 9,8 %), wobei der Gruppenunterschied signifikant war (p = 0,026).

Im Gegensatz zur separaten Auswertung des ersten Teils der Studie, PA-CL-05A, erlitt ein signifikant unterschiedlicher Anteil mit Sucroferric Oxyhydroxide behandelter Patienten eine Anämie bzw. eine als SUE klassifizierte Anämie. Bei den mit Sucroferric Oxyhydroxide behandelten Patienten betrug der Anteil Patienten mit Anämie, bzw. Anämie (SUE) 5,2 % und 0,4 %, respektive, während der Anteil bei den mit Sevelamer behandelten Patienten 10,1 % und 1,7 % betrug. Mit p-Werten von 0,004 und 0,046 waren diese Unterschiede in der Auswertung der Gesamtstudie signifikant.

Bei der Beurteilung dieser Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass die Auswertung sämtlicher auf PTs basierender Endpunkte drei zusätzliche Wochen (der für diese Nutzenbewertung aufgrund der nicht zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht relevanten Phase 2 der Studie) für die mit PA21 behandelten Patienten umfasste, nicht aber für die mit Sevelamer behandelten Patienten. Dies heißt, dass die für Sucroferric Oxyhydroxide berichteten Sicherheitsendpunkte, die auf Basis von PTs ausgewertet wurden, einen um drei Wochen längeren Zeitraum umfassen als die für Sevelamer berichteten.

Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Gesamtpopulation

Für die Gesamtpopulation der Studie PA-CL-03A lagen keine Belege für eine Interaktion vor.

Die Analysen für die Gesamtpopulation des ersten Teils der Phase III Studie PA-CL-05A/05B, PA-CL-05A, zeigen mögliche Interaktionen (Beleg) bei drei Endpunkten.

So zeigt sich ein Unterschied zwischen Männern und Frauen hinsichtlich des Endpunktes „Patienten mit vaskulären Störungen“ über den Studienzeitraum von 24 Wochen.

Trotz der Belege für die Effektmodifikation des Endpunkts „Tablettenlast“ durch die Faktoren „Alter“, „Region“ und „Begleitmedikation“ war die Tablettenlast in allen entsprechenden Subgruppen, wie auch in der Gesamtpopulation, mit Sucroferric Oxyhydroxide geringer als mit Sevelamer.

Die Subgruppenanalysen zeigten einen höheren Anteil von Patienten mit moderatem UE für die Merkmalsausprägung „EU“ unter Sucroferric Oxyhydroxide. Die Analysen zeigten weiterhin, dass das Ergebnis der Gesamtpopulation im Hinblick auf den Endpunkt „Patienten mit moderatem UE“ (kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen) von den mit Hämodialyse behandelten Patienten getrieben wurde, die auch die Mehrheit der Studienpatienten bildeten. Peritonealdialysepatienten hingegen zogen einen Vorteil aus der Behandlung mit Sucroferric Oxyhydroxide in Bezug auf denselben Endpunkt.

Die Subgruppenanalysen der Gesamtpopulation über die gesamte Studienlaufzeit der Studie PA-CL-05A/05B bestätigen die Ergebnisse der Gesamtpopulation, dass die Tablettenlast unter Sucroferric Oxyhydroxide geringer ist als unter Sevelamer, für alle untersuchten Subgruppen.

In Bezug auf den Anteil Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie in der Auswertung nach PTs zeigten die Subgruppenanalysen einen Vorteil für mit Sevelamer behandelte männliche Studienpatienten, wobei sich auf Ebene der Gesamtpopulation kein Unterschied ergab.

Hinsichtlich des Anteils der Patienten mit Therapieabbruch wegen UE zeigte sich in der Subgruppe der Patienten mit Begleitmedikation ein Vorteil für mit Sevelamer behandelte Patienten was den Einfluss der Begleitmedikation auf das Gesamtergebnis nahelegt.

In Bezug auf den Anteil Patienten mit moderaten UE zeigte sich für die Gesamtpopulation kein Unterschied. Die Subgruppenergebnisse bestätigten dies für die Patienten der Region „EU“, für Patienten der Region „ROW“ bestand ein Vorteil für mit Sucroferric Oxyhydroxide behandelte Patienten.

Die Subgruppenanalysen zeigten weiterhin einen Vorteil für männliche Sevelamer Patienten im Hinblick auf den Anteil Patienten mit Hyperphosphatämie in der Auswertung nach PT. Die Auswertung zeigt auch, dass der in der Gesamtpopulation beobachtete Vorteil für Sevelamer für den Endpunkt „Patienten mit moderater Diarrhö“ von den nicht mit Sevelamer vorbehandelten Patienten getrieben wurde. In der mit Sevelamer vorbehandelten Subgruppe hingegen bestand kein Unterschied im Hinblick auf den Anteil Patienten mit moderater Diarrhö.

Für den Endpunkt „Patienten mit gastrointestinalen Blutungen“ wurde in der Altergruppe ≥ 65 Jahre und für mit Sevelamer vorbehandelten Patienten ein Vorteil für Sucroferric Oxyhydroxide identifiziert.

Ein homogener Trend bezüglich des Einflusses eines spezifischen subgruppenbildenden Merkmals über alle Endpunkte hinweg lässt sich aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation hingegen nicht ableiten.

Tabelle 4-458: Zusammenfassung der Ergebnisse der **Gesamtpopulation** aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	**PA21** **Patienten mit Ereignis** **n / N (%)**	**Sevelamer HCl** **Patienten mit Ereignis** **n / N (%)**	**Vergleich Effektschätzer** **PA21 vs. SevHCl** **RR [95 % KI]** **p-Wert**
Mortalität			
Gesamtmortalität	0 / 74 (0,0 %)	0 / 24 (0,0 %)	n.a.
Morbidität			
Patienten mit kardiovask. Ereignis (event)	1 / 74 (1,4 %)	0 / 24 (0,0 %)	n.a.
Patienten mit kardialen Störungen (disorder)	3 / 74 (4,1 %)	0 / 24 (0,0 %)	n.a.
Patienten mit vaskulären Störungen (disorder)	4 / 74 (5,4 %)	4 / 24 (16,7 %)	0,324 [0,088; 1,199] 0,091
Patienten mit Störungen des Nervensystems	2 / 74 (2,7 %)	1 / 24 (4,2 %)	0,649 [0,061; 6,842] 0,719
Patienten mit symptom. vertebraler u. non-vertebraler Fraktur	0 / 74 (0,0 %)	0 / 24 (0,0 %)	n.a.
Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie[a], FAS	3 / 74 (4,1 %)	2 / 24 (8,3 %)	0,486 [0,086; 2,741] 0,414
Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie[b], FAS	5 / 74 (6,8 %)	4 / 24 (16,7 %)	0,405 [0,118; 1,389] 0,151
Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie[a], SAF	3 / 76 (3,9 %)	2 / 26 (7,7 %)	0,513 [0,091; 2,903] 0,450
Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie[b], SAF	5 / 76 (6,6 %)	4 / 26 (15,4 %)	0,428 [0,124; 1,473] 0,178

Endpunkt	**PA21** **Patienten mit Ereignis** **n / N (%)**	**Sevelamer HCl** **Patienten mit Ereignis** **n / N (%)**	**Vergleich Effektschätzer** **PA21 vs. SevHCl** **RR [95 % KI]** **p-Wert**
Patienten mit hyperkalzämischer Krise, FAS	0 / 74 (0,0 %)	0 / 24 (0,0 %)	n.a.
Patienten mit hyperkalzämischer Krise, SAF	0 / 76 (0,0 %)	0 / 26 (0,0 %)	n.a.
Therapietreue (Compliance 70-120 %)	Der Endpunkt Compliance (70-120 %) wurde in der Studie PA-CL-03A nicht erhoben.		
Therapietreue (Compliance 80-120 %)	64 / 74 (86,5 %)	22 / 24 (91,7 %)	0,943 [0,812; 1,097] 0,449
Veränderungen im Serumphosphatspiegel in mmol / L	Durchschnittl. Veränderung im Vgl. zu Baseline (Standard-abweichung): -0,53 (0,517)	Durchschnittl. Veränderung im Vgl. zu Baseline (Standard-abweichung): -0,34 (0,436)	Durchschnitt[d] (Standardfehler): -0,19 (0,117) p = 0,107
Veränderungen im Serumkalziumspiegel mmol / L	Durchschnittl. Veränderung im Vgl. zu Baseline (Standard-abweichung): 0,01 (0,207)	Durchschnittl. Veränderung im Vgl. zu Baseline (Standard-abweichung): 0,06 (0,143)	Durchschnitt[d] (Standardfehler): -0,05 (0,046) p = 0,245
Patienten mit Hospitalisierung, SAF	3 / 76 (3,9 %)	2 / 26 (7,7 %)	0,513 [0,091; 2,903] 0,450
Lebensqualität			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Nicht erhoben		
Tablettenlast	Durchschnittl. Anzahl Tabletten pro Tag (Standardabweichung): 7,3 (2,21) n = 71	Durchschnittl. Anzahl Tabletten pro Tag (Standardabweichung): 5,4 (1,03) n = 24	SMD [95 %KI]: 0,939 [0,457; 1,421] p < 0,001
Sicherheit			
Patienten mit UE	48 / 76 (63,2 %)	15 / 26 (57,7 %)	1,095 [0,755; 1,587] 0,633

Endpunkt	**PA21** **Patienten mit Ereignis** **n / N (%)**	**Sevelamer HCl** **Patienten mit Ereignis** **n / N (%)**	**Vergleich Effektschätzer** **PA21 vs. SevHCl** **RR [95 % KI]** **p-Wert**
Patienten mit SUE	4 / 76 (5,3 %)	2 / 26 (7,7 %)	0,684 [0,133; 3,520] 0,650
Patienten mit Therapieabbruch wegen UE	17 / 76 (22,4 %)	6 / 26 (23,1 %)	0,969 [0,428; 2,195] 0,940
Patienten mit milden UE	36 / 76 (47,4 %)	10 / 26 (38,5 %)	1,232 [0,717; 2,115] 0,450
Patienten mit moderaten UE	10 / 76 (13,2 %)	4 / 26 (15,4 %)	0,855 [0,293; 2,495] 0,775
Patienten mit schweren UE	2 / 76 (2,6 %)	1 / 26 (3,8 %)	0,684 [0,065; 7,238] 0,753
Patienten mit metabolischer Azidose	0 / 76 (0,0 %)	0 / 26 (0,0 %)	n.a.
Patienten mit Hyperphosphatämie[a]	2 / 76 (2,6 %)	2 / 26 (7,7 %)	0,342 [0,051; 2,307] 0,271
Patienten mit Hyperphosphatämie[c]	2 / 76 (2,6 %)	1 / 26 (3,8 %)	0,684 [0,065; 7,238] 0,753
Patienten mit Hypophosphatämie[a]	17 / 76 (22,4 %)	3 / 26 (11,5 %)	1,939 [0,618; 6,084] 0,257
Patienten mit Hypophosphatämie[c]	4 / 76 (5,3 %)	3 / 26 (11,5 %)	0,456 [0,109; 1,905] 0,282
Patienten mit Hypokalzämie[a]	0 / 76 (0,0 %)	0 / 26 (0,0 %)	n.a.
Patienten mit Hypokalzämie[c]	15 / 76 (19,7 %)	5 / 26 (19,2 %)	1,026 [0,414; 2,547] 0,955
Patienten mit Hyperparathyreoidismus[a]	1 / 76 (1,3 %)	0 / 26 (0,0 %)	n.a.

Endpunkt	**PA21** **Patienten mit Ereignis** **n / N (%)**	**Sevelamer HCl** **Patienten mit Ereignis** **n / N (%)**	**Vergleich Effektschätzer** **PA21 vs. SevHCl** **RR [95 % KI]** **p-Wert**
Patienten mit Hyperparathyreoidismus[c]	3 / 76 (3,9 %)	1 / 26 (3,8 %)	1,026 [0,112; 9,440] 0,982
Patienten mit milder Diarrhö	3 / 76 (3,9 %)	1 / 26 (3,8 %)	1,026 [0,112; 9,440] 0,982
Patienten mit moderater Diarrhö	1 / 76 (1,3 %)	2 / 26 (7,7 %)	0,171 [0,016; 1,809] 0,142
Patienten mit schwerer Diarrhö	0 / 76 (0,0 %)	0 / 26 (0,0 %)	n.a.
Patienten mit Übelkeit	1 / 76 (1,3 %)	1 / 26 (3,8 %)	0,342 [0,022; 5,276] 0,442
Patienten mit Übelkeit (SUE)	0 / 76 (0,0 %)	0 / 26 (0,0 %)	n.a.
Patienten mit Erbrechen	1 / 76 (1,3 %)	1 / 26 (3,8 %)	0,342 [0,022; 5,276] 0,442
Patienten mit Erbrechen (SUE)	0 / 76 (0,0 %)	0 / 26 (0,0 %)	n.a.
Patienten mit verringertem Appetit	1 / 76 (1,3 %)	0 / 26 (0,0 %)	n.a.
Patienten mit verringertem Appetit (SUE)	0 / 76 (0,0 %)	0 / 26 (0,0 %)	n.a.
Patienten mit Obstipation	3 / 76 (3,9 %)	0 / 26 (0,0 %)	n.a.
Patienten mit Obstipation (SUE)	0 / 76 (0,0 %)	0 / 26 (0,0 %)	n.a.
Patienten mit GI Störungen (SUE)	0 / 76 (0,0 %)	1 / 26 (3,8 %)	n.a.
Patienten mit GI Blutungen	0 / 76 (0,0 %)	0 / 26 (0,0 %)	n.a.
Patienten mit Hyperkaliämie	0 / 76 (0,0 %)	0 / 26 (0,0 %)	n.a.
Patienten mit Anämie	3 / 76 (3,9 %)	0 / 26 (0,0 %)	n.a.

Endpunkt	**PA21** **Patienten mit Ereignis** **n / N (%)**	**Sevelamer HCl** **Patienten mit Ereignis** **n / N (%)**	**Vergleich Effektschätzer** **PA21 vs. SevHCl** **RR [95 % KI]** **p-Wert**
Patienten mit Anämie (SUE)	0 / 76 (0,0 %)	0 / 26 (0,0 %)	n.a.

a: Basierend auf der Auswertung von Preferred Terms.
b: Hyperkalzämie: Serumkalziumspiegel während der Behandlungszeit > 2,5 mmol / L (> 10,0 mg / dL).
c: Basierend auf Laborkriterien während der Behandlungszeit.
d: Unterschied (PA21-Sevelamer) der durchschnittlichen Veränderung bei Studienende im Vergleich zu Baseline
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar
UE = unerwünschtes Ereignis
SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
GI = gastrointestinal
vs. = versus
HCl = Hydrochlorid
kardiovask. = kardiovaskulär
symptom. = symptomatisch
Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]

Tabelle 4-459: Zusammenfassung der Ergebnisse der **Gesamtpopulation** aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	**PA21** **Patienten mit Ereignis** **n / N (%)**	**Sevelamer HCl** **Patienten mit Ereignis** **n / N (%)**	**Vergleich Effektschätzer** **PA21 vs. SevHCl** **RR [95 % KI]** **p-Wert**
Mortalität			
Gesamtmortalität	13 / 694 (1,9 %)	7 / 347 (2,0 %)	0,929 [0,374; 2,306] 0,873
Morbidität			
Patienten mit kardiovask. Ereignis	19 / 694 (2,7 %)	6 / 347 (1,7 %)	1,583 [0,638; 3,929] 0,322
Patienten mit kardialen Störungen (disorder)	70 / 694 (10,1 %)	33 / 347 (9,5 %)	1,061 [0,716; 1,572] 0,769
Patienten mit vaskulären Störungen (disorder)	95 / 694 (13,7 %)	48 / 347 (13,8 %)	0,990 [0,717; 1,366] 0,949
Patienten mit Störungen des Nervensystems	65 / 694 (9,4 %)	40 / 347 (11,5 %)	0,813 [0,560; 1,179] 0,274
Patienten mit symptom. vertebraler u. non-vertebraler Fraktur	8 / 694 (1,2 %)	8 / 347 (2,3 %)	0,500 [0,189; 1,321] 0,162
Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie[a], FAS	24 / 694 (3,5 %)	6 / 347 (1,7 %)	2,000 [0,825; 4,847] 0,125
Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie[b], FAS	26 / 694 (3,7 %)	6 / 347 (1,7 %)	2,167 [0,900; 5,215] 0,084
Patienten mit anhaltender Hyperkalzämie, FAS	5 / 694 (0,7 %)	2 / 347 (0,6 %)	1,250 [0,244; 6,410] 0,789
Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie[a], SAF	24 / 707 (3,4 %)	6 / 348 (1,7 %)	1,969 [0,812; 4,772] 0,134

Endpunkt	**PA21 Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Sevelamer HCl Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Vergleich Effektschätzer PA21 vs. SevHCl RR [95 % KI] p-Wert**
Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie[c], SAF	26 / 707 (3,7 %)	6 / 348 (1,7 %)	2,133 [0,886; 5,134] 0,091
Patienten mit anhaltender Hyperkalzämie, SAF	5 / 707 (0,7 %)	2 / 348 (0,6 %)	1,231 [0,240; 6,311] 0,804
Patienten mit Hyperkalzämischer Krise, FAS	0 / 694 (0,0 %)	0 / 347 (0,0 %)	n.a.
Patienten mit Hyperkalzämischer Krise, SAF	0 / 707 (0,0 %)	0 / 348 (0,0 %)	n.a.
Therapietreue (Compliance 70-120 %)	574 / 694 (82,7 %)	268 / 347 (77,2 %)	1,071 [1,002; 1,145] 0,043
Therapietreue (Compliance 80-120 %)	513 / 694 (73,9 %)	241 / 347 (69,5 %)	1,064 [0,980; 1,156] 0,139
Veränderungen im Serumphosphatspiegel in mmol / L	Durchschnittl. Veränderung im Vgl. zu Baseline (Standard-abweichung): -0,68 (0,670)	Durchschnittl. Veränderung im Vgl. zu Baseline (Standard-abweichung): -0,70 (0,619)	Durchschnitt[d] (Standardfehler): 0,02 (0,043) 0,650
Veränderungen im Serumkalziumspiegel mmol / L	Durchschnittl. Veränderung im Vgl. zu Baseline (Standard-abweichung): 0,04 (0,204)	Durchschnittl. Veränderung im Vgl. zu Baseline (Standard-abweichung): 0,04 (0,204)	Durchschnitt[d] (Standardfehler):0,00 (0,013) 0,964
Patienten mit Hospitalisierung, SAF	119 / 707 (16,8 %)	66 / 348 (19,0 %)	0,887 [0,676; 1,165] 0,390
Lebensqualität			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Mental component Score	Durchschnittl. Veränderung im Vgl. zu Baseline (Standard-	Durchschnittl. Veränderung im Vgl. zu Baseline (Standard-	SMD [95 %KI]: -0,137 [-0,282; 0,008]

Endpunkt	**PA21** **Patienten mit Ereignis** **n / N (%)**	**Sevelamer HCl** **Patienten mit Ereignis** **n / N (%)**	**Vergleich Effektschätzer** **PA21 vs. SevHCl** **RR [95 % KI]** **p-Wert**
	abweichung): -1,35 (9,63)	abweichung): -0,06 (8,98)	0,065
Physical component score	Durchschnittl. Veränderung im Vgl. zu Baseline (Standard-abweichung): 0,01 (7,25)	Durchschnittl. Veränderung im Vgl. zu Baseline (Standard-abweichung): -0,33 (6,57)	SMD [95 %KI]: 0,049 [-0,096; 0,194] 0,506
Tablettenlast	Durchschnittl. Anzahl Tabletten pro Tag (Standardabweichung): 3,1 (1,13)	Durchschnittl. Anzahl Tabletten pro Tag (Standardabweichung): 8,1 (3,15)	SMD [95 %KI]: -2,425 [-2,591; 2,259] < 0,001
Sicherheit			
Patienten mit UE	593 / 707 (83,9 %)	267 / 348 (76,7 %)	1,093 [1,023; 1,168] 0,008
Patienten mit SUE	133 / 707 (18,8 %)	69 / 348 (19,8 %)	0,949 [0,731; 1,232] 0,693
Patienten mit Therapieabbruch wegen UE	116 / 707 (16,4 %)	23 / 348 (6,6 %)	2,483 [1,617; 3,811] < 0,001
Patienten mit milden UE	279 / 707 (39,5 %)	117 / 348 (33,6 %)	1,174 [0,987; 1,396] 0,070
Patienten mit moderaten UE	230 / 707 (32,5 %)	112 / 348 (32,2 %)	1,011 [0,839; 1,217] 0,910
Patienten mit schweren UE	84 / 707 (11,9 %)	38 / 348 (10,9 %)	1,088 [0,758; 1,561] 0,647
Patienten mit metabolischer Azidose	1 / 707 (0,1 %)	0 / 348 (0,0 %)	n.a.
Patienten mit Hyperphosphatämie[a]	98 / 707 (13,9 %)	29 / 348 (8,3 %)	1,663 [1,122; 2,466] 0,011
Patienten mit Hyperphosphatämie[c]	290 / 707 (41,0 %)	99 / 348 (28,4 %)	1,442 [1,194; 1,741] < 0,001

Endpunkt	**PA21** **Patienten mit Ereignis** **n / N (%)**	**Sevelamer HCl** **Patienten mit Ereignis** **n / N (%)**	**Vergleich Effektschätzer** **PA21 vs. SevHCl** **RR [95 % KI]** **p-Wert**
Patienten mit anhaltender Hyperphosphatämie	70 / 707 (9,9 %)	22 / 348 (6,3 %)	1,566 [0,987; 2,485] 0,057
Patienten mit Hypophosphatämie[a]	28 / 707 (4,0 %)	20 / 348 (5,7 %)	0,689 [0,394; 1,206] 0,192
Patienten mit Hypophosphatämie[c]	40 / 707 (5,7 %)	29 / 348 (8,3 %)	0,679 [0,428; 1,076] 0,099
Patienten mit anhaltender Hypophosphatämie	1 / 707 (0,1 %)	4 / 348 (1,1 %)	0,123 [0,014; 1,097] 0,060
Patienten mit Hypokalzämie[a]	25 / 707 (3,5 %)	17 / 348 (4,9 %)	0,724 [0,396; 1,322] 0,293
Patienten mit Hypokalzämie[c]	124 / 707 (17,5 %)	70 / 348 (20,1 %)	0,872 [0,670; 1,135] 0,308
Patienten mit Hyperparathyreoidismus[a]	39 / 707 (5,5 %)	22 / 348 (6,3 %)	0,873 [0,526; 1,448] 0,598
Patienten mit Hyperparathyreoidismus[c]	254 / 707 (35,9 %)	118 / 348 (33,9 %)	1,060 [0,888; 1,264] 0,521
Patienten mit milder Diarrhö	102 / 707 (14,4 %)	15 / 348 (4,3 %)	3,347 [1,977; 5,667] < 0,001
Patienten mit moderater Diarrhö	42 / 707 (5,9 %)	9 / 348 (2,6 %)	2,297 [1,131; 4,665] 0,021
Patienten mit schwerer Diarrhö	2 / 707 (0,3 %)	2 / 348 (0,6 %)	0,492 [0,070; 3,480] 0,477
Patienten mit Übelkeit	52 / 707 (7,4 %)	39 / 348 (11,2 %)	0,656 [0,442; 0,974] 0,037
Patienten mit Übelkeit (SUE)	0 / 707 (0 %)	0 / 348 (0 %)	n.a.

Endpunkt	**PA21** **Patienten mit Ereignis** **n / N (%)**	**Sevelamer HCl** **Patienten mit Ereignis** **n / N (%)**	**Vergleich Effektschätzer** **PA21 vs. SevHCl** **RR [95 % KI]** **p-Wert**
Patienten mit Erbrechen	31 / 707 (4,4 %)	20 / 348 (5,7 %)	0,763 [0,441; 1,319] 0,333
Patienten mit Erbrechen (SUE)	1 / 707 (0,1 %)	1 / 348 (0,3 %)	0,492 [0,031; 7,846] 0,616
Patienten mit verringertem Appetit	11 / 707 (1,6 %)	11 / 348 (3,2 %)	0,492 [0,216; 1,124] 0,093
Patienten mit verringertem Appetit (SUE)	0 / 707 (0 %)	0 / 348 (0 %)	n.a.
Patienten mit Obstipation	27 / 707 (3,8 %)	25 / 348 (7,2 %)	0,532 [0,313; 0,902] 0,019
Patienten mit Obstipation (SUE)	0 / 707 (0 %)	0 / 348 (0 %)	n.a.
Patienten mit GI Störungen (SUE)	17 / 707 (2,4 %)	5 / 348 (1,4 %)	1,674 [0,623; 4,499] 0,307
Patienten mit GI Blutungen	8 / 707 (1,1 %)	5 / 348 (1,4 %)	0,788 [0,260; 2,390] 0,673
Patienten mit Hyperkaliämie	28 / 707 (4,0 %)	14 / 348 (4,0 %)	0,984 [0,525; 1,846] 0,961
Patienten mit Anämie	20 / 707 (2,8 %)	18 / 348 (5,2 %)	0,547 [0,293; 1,020] 0,058
Patienten mit Anämie (SUE)	2 / 707 (0,3 %)	3 / 348 (0,9 %)	0,328 [0,055; 1,955] 0,221

a: Basierend auf der Auswertung von Preferred Terms.

b: Hyperkalzämie: Serumkalziumspiegel während der Behandlungszeit > 2,7 mmol / L (> 10,0 mg / dL).

c: Basierend auf Laborkriterien zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen Studienbeginn und Studienende.

d: Unterschied (PA21-Sevelamer) der durchschnittlichen Veränderung bei Studienende im Vergleich zu Baseline

Endpunkt	**PA21** **Patienten mit Ereignis** **n / N (%)**	**Sevelamer HCl** **Patienten mit Ereignis** **n / N (%)**	**Vergleich Effektschätzer** **PA21 vs. SevHCl** **RR [95 % KI]** **p-Wert**
n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar UE = unerwünschtes Ereignis SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis GI = gastrointestinal vs. = versus kardiovask. = kardiovaskulär symptom. = symptomatisch Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]			

Tabelle 4-460: Zusammenfassung der Ergebnisse der **Gesamtpopulation** aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	**PA21** **Patienten mit Ereignis** **n / N (%)**	**Sevelamerkarbonat** **Patienten mit Ereignis** **n / N (%)**	**Vergleich Effektschätzer** **PA21 vs. SevCa** **RR [95 % KI]** **RRi [95 % KI]** **p-Wert**
Mortalität			
Gesamtmortalität	20 / 694 (2,9 %)	14 / 347 (4,0 %)	0,714 [0,365; 1,397] 0,325
Morbidität			
Patienten mit kardiovask. Ereignis	27 / 694 (3,9 %)	9 / 347 (2,6 %)	1,500 [0,713; 3,154] 0,285
Patienten mit kardialen Störungen (disorder)	93 / 694 (13,4 %)	51 / 347 (14,7 %)	0,912 [0,665; 1,251] 0,567
Patienten mit vaskulären Störungen (disorder)	149 / 694 (21,5 %)	84 / 347 (24,2 %)	0,887 [0,702; 1,121] 0,315
Patienten mit Störungen des Nervensystems	104 / 694 (15,0 %)	61 / 347 (17,6 %)	0,852 [0,639; 1,138] 0,278
Patienten mit symptom. vertebraler u. non-vertebraler Fraktur	15 / 694 (2,2 %)	10 / 347 (2,9 %)	0,750 [0,340; 1,652] 0,475
Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie[a], FAS	30 / 694 (4,3 %)	11 / 347 (3,2 %)	1,364 [0,692; 2,688] 0,370
Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie[b], FAS	30 / 694 (4,3 %)	11 / 347 (3,2 %)	1,364 [0,692; 2,688] 0,370
Patienten mit anhaltender Hyperkalzämie, FAS	5 / 694 (0,7 %)	2 / 347 (0,6 %)	1,250 [0,244; 6,410] 0,789
Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie[a], SAF	30 / 707 (4,2 %)	11 / 348 (3,2 %)	1,342 [0,681; 2,647] 0,395

Endpunkt	**PA21** **Patienten mit Ereignis** **n / N (%)**	**Sevelamerkarbonat** **Patienten mit Ereignis** **n / N (%)**	**Vergleich Effektschätzer** **PA21 vs. SevCa** **RR [95 % KI]** **RRi [95 % KI]** **p-Wert**
Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie[b], SAF	30 / 707 (4,2 %)	11 / 348 (3,2 %)	1,342 [0,681; 2,647] 0,395
Patienten mit anhaltender Hyperkalzämie, SAF	5 / 707 (0,7 %)	2 / 348 (0,6 %)	1,231 [0,240; 6,311] 0,804
Patienten mit hyperkalzämischer Krise, FAS	1 / 694 (0,1 %)	0 / 347 (0,0 %)	n.a.
Patienten mit hyperkalzämischer Krise, SAF	1 / 707 (0,1 %)	0 / 348 (0,0 %)	n.a.
Therapietreue (Compliance 70-120 %)	576 / 694 (83,0 %)	276 / 347 (79,5 %)	1,043 [0,980; 1,111] 0,186
Therapietreue (Compliance 80-120 %)	520 / 694 (74,9 %)	240 / 347 (69,2 %)	1,083 [0,998; 1,176] 0,057
Veränderungen im Serumphosphatspiegel in mmol / L	Durchschnittl. Veränderung im Vgl. zu Baseline (Standard-abweichung): -0,62 (0,673)	Durchschnittl. Veränderung im Vgl. zu Baseline (Standard-abweichung): -0,63 (0,686)	Durchschnitt[d](Standardfehler): 0,01 (0,045) 0,830
Veränderungen im Serumkalziumspiegel in mmol / L	Durchschnittl. Veränderung im Vgl. zu Baseline (Standard-abweichung): 0,04 (0,217)	Durchschnittl. Veränderung im Vgl. zu Baseline (Standard-abweichung): 0,05 (0,221)	Durchschnitt[d] (Standardfehler): -0,01 (0,014) 0,620
Patienten mit Hospitalisierung, SAF	176 / 707 (24,9 %)	98 / 348 (28,2 %)	0,884 [0,716; 1,092] 0,252
Lebensqualität			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Daten nur in Teil 1 der Studie erhoben (PA-CL-05A)		
Tablettenlast	Durchschnittl. Anzahl Tabletten pro Tag (Standardabweichung): 3,3 (1,25)	Durchschnittl. Anzahl Tabletten pro Tag (Standardabweichung): 8,7 (3,56)	SMD [95 %KI]: -2,350 [-2,514; 2,186] < 0,001

Endpunkt	**PA21** **Patienten mit Ereignis** **n / N (%)**	**Sevelamerkarbonat** **Patienten mit Ereignis** **n / N (%)**	**Vergleich Effektschätzer** **PA21 vs. SevCa** **RR [95 % KI]** **RRi [95 % KI]** **p-Wert**
Sicherheit			
Patienten mit UE	628 / 707 (88,8 %)	308 / 348 (88,5 %)	1,004 [0,958; 1,051] 0,878
Patienten mit SUE	188 / 707 (26,6 %)	103 / 348 (29,6 %)	0,898 [0,733; 1,101] 0,301
Patienten mit Therapieabbruch wegen UE	148 / 707 (20,9 %)	36 / 348 (10,3 %)	2,024 [1,439; 2,845] < 0,001
Patienten mit milden UE	253 / 707 (35,8 %)	111 / 348 (31,9 %)	1,122 [0,935; 1,347] 0,217
Patienten mit moderaten UE	262 / 707 (37,1 %)	136 / 348 (39,1 %)	0,948 [0,806; 1,116] 0,522
Patienten mit schweren UE	113 / 707 (16,0 %)	61 / 348 (17,5 %)	0,912 [0,687; 1,211] 0,524
Patienten mit metabolischer Azidose	2 / 707 (0,3 %)	0 / 348 (0,0 %)	n.a.
Patienten mit Hyperphosphatämie[a]	127 / 707 (18,0 %)	50 / 348 (14,4 %)	1,250 [0,925; 1,689] 0,146
Patienten mit Hyperphosphatämie[c]	298 / 707 (42,1 %)	108 / 348 (31,0 %)	1,358 [1,136; 1,624] < 0,001
Patienten mit anhaltender Hyperphosphatämie	79 / 707 (11,2 %)	28 / 348 (8,0 %)	1,389 [0,920; 2,096] 0,118
Patienten mit Hypophosphatämie[a]	45 / 707 (6,4 %)	33 / 348 (9,5 %)	0,671 [0,436; 1,032] 0,069
Patienten mit Hypophosphatämie[c]	65 / 707 (9,2 %)	45 / 348 (12,9 %)	0,711 [0,497; 1,017] 0,062

Endpunkt	**PA21** **Patienten mit Ereignis** **n / N (%)**	**Sevelamerkarbonat** **Patienten mit Ereignis** **n / N (%)**	**Vergleich Effektschätzer** **PA21 vs. SevCa** **RR [95 % KI]** **RRi [95 % KI]** **p-Wert**
Patienten mit anhaltender Hypophosphatämie	3 / 707 (0,4 %)	5 / 348 (1,4 %)	0,295 [0,071; 1,229] 0,094
Patienten mit Hypokalzämie[a]	34 / 707 (4,8 %)	23 / 348 (6,6 %)	0,728 [0,435; 1,216] 0,225
Patienten mit Hypokalzämie[c]	150 / 707 (21,2 %)	85 / 348 (24,4 %)	0,869 [0,688; 1,097] 0,236
Patienten mit Hyperparathyreoidismus[a]	61 / 707 (8,6 %)	49 / 348 (14,1 %)	0,613 [0,430; 0,873] 0,007
Patienten mit Hyperparathyreoidismus[c]	282 / 707 (39,9 %)	162 / 348 (46,6 %)	0,857 [0,742; 0,990] 0,036
Patienten mit milder Diarrhö	119 / 707 (16,8 %)	25 / 348 (7,2 %)	2,343 [1,552; 3,536] 0,427 [0,283, 0,644] < 0,001
Patienten mit moderater Diarrhö	46 / 707 (6,5 %)	12 / 348 (3,4 %)	1,887 [1,013; 3,515] 0,530 [0,284; 0,987] 0,046
Patienten mit schwerer Diarrhö	2 / 707 (0,3 %)	3 / 348 (0,9 %)	0,328 [0,055; 1,955] 0,221
Patienten mit Übelkeit	69 / 707 (9,8 %)	50 / 348 (14,4 %)	0,679 [0,483; 0,955] 0,026
Patienten mit Übelkeit (SUE)	0 / 707 (0,0 %)	0 / 348 (0,0 %)	n.a.
Patienten mit Erbrechen	42 / 707 (5,9 %)	32 / 348 (9,2 %)	0,646 [0,415; 1,005] 0,053
Patienten mit Erbrechen (SUE)	1 / 707 (0,1 %)	2 / 348 (0,6 %)	0,246 [0,022; 2,705] 0,252

Endpunkt	**PA21** **Patienten mit Ereignis** **n / N (%)**	**Sevelamerkarbonat** **Patienten mit Ereignis** **n / N (%)**	**Vergleich Effektschätzer** **PA21 vs. SevCa** **RR [95 % KI]** **RRi [95 % KI]** **p-Wert**
Patienten mit verringertem Appetit	15 / 707 (2,1 %)	16 / 348 (4,6 %)	0,461 [0,231; 0,922] 0,029
Patienten mit verringertem Appetit (SUE)	0 / 707 (0,0 %)	0 / 348 (0,0 %)	n.a.
Patienten mit Obstipation	36 / 707 (5,1 %)	29 / 348 (8,3 %)	0,611 [0,381; 0,980] 0,041
Patienten mit Obstipation (SUE)	0 / 707 (0,0 %)	0 / 348 (0,0 %)	n.a.
Patienten mit GI Störungen (SUE)	26 / 707 (3,7 %)	13 / 348 (3,7 %)	0,984 [0,512; 1,892] 0,962
Patienten mit GI Blutungen	12 / 707 (1,7 %)	11 / 348 (3,2 %)	0,537 [0,239; 1,205] 0,131
Patienten mit Hyperkaliämie	41 / 707 (5,8 %)	28 / 348 (8,0 %)	0,721 [0,454; 1,145] 0,166
Patienten mit Anämie	37 / 707 (5,2 %)	35 / 348 (10,1 %)	0,520 [0,334; 0,811] 0,004
Patienten mit Anämie (SUE)	3 / 707 (0,4 %)	6 / 348 (1,7 %)	0,246 [0,062; 0,978] 0,046

a: Basierend auf der Auswertung von Preferred Terms.

b: Hyperkalzämie: Serumkalziumspiegel während der Behandlungszeit > 2,7 mmol / L (> 10,0 mg / dL).

c: Basierend auf Laborkriterien zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen Studienbeginn und Studienende.

d: Unterschied (PA21-Sevelamer) der durchschnittlichen Veränderung bei Studienende im Vergleich zu Baseline

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar

RRi: Berechnung mit umgedrehter Effektrichtung, um Anwendung der Schwellenwerte für das Ausmaß des Zusatznutzens zu ermöglichen: Verhältnisse wurden auf das „Gegenereignis“ umgerechnet.

UE = unerwünschtes Ereignis

Endpunkt	**PA21** **Patienten mit Ereignis** **n / N (%)**	**Sevelamerkarbonat** **Patienten mit Ereignis** **n / N (%)**	**Vergleich Effektschätzer** **PA21 vs. SevCa** **RR [95 % KI]** **RRi [95 % KI]** **p-Wert**
SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis GI = gastrointestinal vs. = versus kardiovask. = kardiovaskulär symptom. = symptomatisch Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]			

4.3.1.3.6 Zusammenfassung der Ergebnisse der Teilpopulation (A2) aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Wie für die Gesamtpopulation stehen auch für die Beurteilung des Zusatznutzens von Sucroferric Oxyhydroxide gegenüber Sevelamer in der Teilpopulation A2 zwei Studien zur Verfügung: PA-CL-03A, eine neunwöchige Dosisfindungsstudie der Phase II (n = 98), sowie PA-CL-05A/05B, eine einjährige Zulassungsstudie der Phase III (n = 1.041). Zusätzlich zu den Gesamtergebnissen der Studie PA-CL-05A/05B sind in diesem Dossier auch die Zwischenergebnisse des ersten Teils dieser Studie, PA-CL-05A, separat dargestellt. In den folgenden Abschnitten sind die Ergebnisse dieser Studien für die Teilpopulation A2 dargestellt. Eine tabellarische Übersicht über die Ergebnisse der Studien PA-CL-03A (Tabelle 4-461), PA-CL-05A/05B (Tabelle 4-462), sowie Teil 1 dieser Studie, PA-CL-05A (Tabelle 4-463), befinden sich am Ende dieses Abschnitts.

Studie PA-CL-03A (Teilpopulation A2)

Mortalität

Auch für die Teilpopulation A2 zeigten sich in PA-CL-03A keine Unterschiede zwischen mit Sucroferric Oxyhydroxide und mit Sevelamer behandelten Patienten. Weder bei den mit Sucroferric Oxyhydroxide noch bei den mit Sevelamer behandelten Patienten der Teilpopulation A2 traten Todesfälle auf.

Morbidität

Wie bei der Gesamtpopulation, bestand auch bei der Teilpopulation A2 bei keinem der für Studie PA-CL-03A ausgewerteten Morbiditätsendpunkte ein signifikanter Unterschied zwischen den mit Sucroferric Oxyhydroxide und den mit Sevelamer behandelten Patienten. Dies umfasst folgende Endpunkte:

- Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis
- Patienten mit kardialen Störungen
- Patienten mit vaskulären Störungen
- Patienten mit Störungen des Nervensystems
- Patienten mit symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Fraktur

- Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie (ausgewertet auf Basis von PTs; FAS und SAF)
- Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie (ausgewertet nach Laborwerten; FAS und SAF)
- Patienten mit hyperkalzämischer Krise (FAS und SAF)
- Therapietreue (Compliance; 80-120% der geplanten Anzahl Tabletten)
- Veränderungen im Serumphosphatspiegel
- Veränderungen im Serumkalziumspiegel
- Patienten mit Hospitalisierung

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In Studie PA-CL-03A wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand eines krankheitsspezifischen oder indikationsübergreifenden Fragebogens erhoben. Daten zur Tablettenlast wurden erhoben und dargestellt, sind jedoch im Zusammenhang mit der Nutzenbewertung nicht aussagekräftig, da in dieser Phase II Dosisfindungsstudie eine Tablette niedrigerer Dosierstärke von Sucroferric Oxyhydroxide verwendet wurde, die nicht der gegenwärtigen Zulassung entspricht.

Sicherheit

Auch bei sämtlichen für Studie PA-CL-03A ausgewerteten Sicherheitsendpunkten bestanden in Bezug auf die Teilpopulation A2, wie auch für die Gesamtpopulation keine signifikanten Unterschiede zwischen den mit Sucroferric Oxyhydroxide und den mit Sevelamer behandelten Patienten. Dies umfasst folgende Endpunkte:

- Patienten mit UE
- Patienten mit SUE
- Patienten mit Therapieabbruch wegen UE
- Patienten mit milden UE
- Patienten mit moderaten UE
- Patienten mit schweren UE
- Patienten mit metabolischer Azidose
- Patienten mit Hyperphosphatämie (nach PTs oder auf Basis von Laborwerten ausgewertet)
- Patienten mit Hypophosphatämie (nach PTs oder auf Basis von Laborwerten ausgewertet)
- Patienten mit Hypokalzämie (nach PTs oder auf Basis von Laborwerten ausgewertet)

- Patienten mit Hyperparathyreoidismus (nach PTs oder auf Basis von Laborwerten ausgewertet)
- Patienten mit milder Diarrhö
- Patienten mit moderater Diarrhö
- Patienten mit schwerer Diarrhö
- Patienten mit Übelkeit
- Patienten mit Übelkeit (SUE)
- Patienten mit Erbrechen
- Patienten mit Erbrechen (SUE)
- Patienten mit verringertem Appetit
- Patienten mit verringertem Appetit (SUE)
- Patienten mit Obstipation
- Patienten mit Obstipation (SUE)
- Patienten mit gastrointestinalen Störungen (SUE)
- Patienten mit gastrointestinalen Blutungen
- Patienten mit Hyperkaliämie
- Patienten mit Anämie
- Patienten mit Anämie (SUE)

Insgesamt fällt bei Betrachtung der Ergebnisse der Teilpopulation A2, wie auch bei der Gesamtpopulation der Phase II Studie PA-CL-03A auf, dass schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sowohl bei den mit Sucroferric Oxyhydroxide (9,8 %), als auch bei den mit Sevelamer behandelten Patienten (11,1 %) nur bei einem kleinen Teil der Patienten auftraten. Obwohl bei allen behandelten Patienten milde UEs häufig auftraten (43,9 % der mit Sucroferric Oxyhydroxide und 33,3 % der mit Sevelamer behandelten Patienten), waren schwere UEs relativ selten (Sucroferric Oxyhydroxide: 2,4 %; Sevelamer: 5,6 %). Auch in der Teilpopulation A2 brachen ca. ein Viertel der Studienpatienten die Studie aufgrund von UEs ab (Sucroferric Oxyhydroxide: 24,4 %; Sevelamer: 27,8 %). Wie auch in der Gesamtpopulation war das in der Teilpopulation A2 der Studie PA-CL-03A am häufigsten auftretende UE insgesamt die Hypophosphatämie (ausgewertet auf Basis von PTs), jedoch trat diese in der Teilpopulation A2 bei den mit Sucroferric Oxyhydroxide behandelten Patienten mit 14,6 % weniger häufig auf, als in der Gesamtpopulation (22,4 %). Bei den Sevelamer Patienten trat eine Hypophosphatämie (ausgewertet auf Basis von PTs) in der Teilpopulation A2 mit 11,1 % der Patienten ähnlich häufig auf wie in der Gesamtpopulation (11,5 %). Das am zweithäufigsten auftretende UE war in der Teilpopulation, wie auch in der Gesamtpopulation, die Hypokalzämie (ausgewertet auf Basis von Laborwerten): Diese trat bei

der Teilpopulation A2 bei 9,8 % der mit Sucroferric Oxyhydroxide behandelten Patienten und bei 11,1 % der mit Sevelamer behandelten Patienten auf.

Studie PA-CL-05A (Teil 1 der Gesamtstudie PA-CL-05A/05B; Teilpopulation A2)

Mortalität

Im ersten Teil der Phase III Studie PA-CL-05A/05B, PA-CL-05A, verstarben in der Teilpopulation A2 mit 1,7 % der mit Sucroferric Oxyhydroxide und 2,0 % der mit Sevelamer behandelten Patienten mit chronischer, dialysepflichtiger Niereninsuffizienz, vergleichbar wenige Patienten wie in der Gesamtpopulation, wobei auch in der Teilpopulation A2 der Unterschied zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant war (p = 0,778).

Morbidität

Für folgende Endpunkte betreffend die Morbidität bestand im ersten Teil der Studie, PA-CL-05A, kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten der Teilpopulation A2, die mit Sucroferric Oxyhydroxide und Patienten, die mit Sevelamer behandelt worden waren:

- Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis
- Patienten mit kardialen Störungen
- Patienten mit vaskulären Störungen
- Patienten mit Störungen des Nervensystems
- Patienten mit symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Fraktur
- Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie (ausgewertet auf Basis von PTs; FAS und SAF)
- Patienten mit anhaltender Hyperkalzämie (FAS und SAF)
- Patienten mit hyperkalzämischer Krise (FAS und SAF)
- Therapietreue (Compliance; 80 - 120% der geplanten Anzahl Tabletten)
- Therapietreue (Compliance; 70 – 120 % der geplanten Anzahl Tabletten)
- Veränderungen im Serumphosphatspiegel
- Veränderungen im Serumkalziumspiegel
- Patienten mit Hospitalisierung

Die einzigen Endpunkte, bei denen sich bei der Auswertung der Teilpopulation A2 Unterschiede im Vergleich zur Gesamtpopulation ergeben sind die Therapietreue (Compliance; 70 – 120% der geplanten Tablettenzahl) und bei den Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie (ausgewertet nach Laborwerten, FAS und SAF). Bei der

Therapietreue ergibt sich bei dieser Definition bei der Teilpopulation A2 im Gegensatz zur Gesamtpopulation kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Im Gegensatz zur Gesamtpopulation ergibt sich bei der Auswertung der Teilpopulation A2 ein signifikanter Unterschied zwischen den mit Sucroferric Oxyhydroxide behandelten Patienten im Hinblick auf den Anteil Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie (ausgewertet nach Laborwerten; FAS und SAF): Bei den mit Sucroferric Oxyhydroxide behandelten Patienten wurde mit 4,8 % der FAS und mit 4,7 % der SAF Population ein größerer Anteil Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie diagnostiziert, als bei den mit Sevelamer behandelten Patienten (FAS: und SAF jeweils 1,6 %). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war in der Teilpopulation A2 signifikant (FAS: p = 0,041; SAF: 0,044).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde im ersten Teil der Phase III Studie, PA-CL-05A anhand des SF-36 Fragebogens erhoben. Dabei konnte auch für die Teilpopulation A2 weder in Bezug auf die psychische, noch in Bezug auf die körperliche Komponente des SF-36 Scores ein signifikanter Unterschied zwischen den mit Sucroferric Oxyhydroxide und den mit Sevelamer behandelten Patienten festgestellt werden.

Ein weiterer Aspekt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die Tablettenlast, war jedoch in diesem ersten Teil der Studie bei den mit Sucroferric Oxyhydroxide behandelten Patienten der Teilpopulation, gleich wie bei der Gesamtpopulation, signifikant unterschiedlich verglichen mit der Tablettenlast der mit Sevelamer behandelten Patienten ($p < 0,001$): Während Sevelamer Patienten der Teilpopulation A2 über den Zeitraum des ersten Teils der Studie durchschnittlich 8,7 Tabletten (SD 3,13) pro Tag einnahmen, waren dies bei den mit Sucroferric Oxyhydroxide behandelten Patienten nur durchschnittlich 3,3 Tabletten (SD 1,14) pro Tag.

Sicherheit

Bei der Mehrheit der Sicherheitsendpunkte ergab sich im ersten Teil der Phase III Studie, PA-CL-05A auch bei Patienten der Teilpopulation A2 kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen:

- Patienten mit SUE
- Patienten mit milden UE
- Patienten mit moderaten UE
- Patienten mit schweren UE
- Patienten mit metabolischer Azidose
- Patienten mit anhaltender Hyperphosphatämie

- Patienten mit Hypophosphatämie (nach PTs oder auf Basis von Laborwerten ausgewertet)
- Patienten mit anhaltender Hypophosphatämie
- Patienten mit Hypokalzämie (nach PTs ausgewertet)
- Patienten mit Hyperparathyreoidismus (nach PTs oder auf Basis von Laborwerten ausgewertet)
- Patienten mit moderater Diarrhö
- Patienten mit schwerer Diarrhö
- Patienten mit Übelkeit (SUE)
- Patienten mit Erbrechen
- Patienten mit Erbrechen (SUE)
- Patienten mit verringertem Appetit
- Patienten mit verringertem Appetit (SUE)
- Patienten mit Obstipation (SUE)
- Patienten mit gastrointestinalen Störungen (SUE)
- Patienten mit gastrointestinalen Blutungen
- Patienten mit Hyperkaliämie
- Patienten mit Anämie (SUE)

Im Gegensatz zu den Ergebnissen der Gesamtpopulation, bestand somit bei der Teilpopulation A2 kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen in Bezug auf den Anteil der Patienten mit moderater Diarrhö.

In Bezug auf die Sicherheit bestanden bei Patienten der Teilpopulation A2 während des ersten Teils der Phase III Studie, PA-CL-05A, signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bei folgenden Endpunkten:

- Patienten mit UE
- Patienten mit Therapieabbruch wegen UE

- Patienten mit Hyperphosphatämie (nach PTs oder auf Basis von Laborwerten ausgewertet)
- Patienten mit Hypokalzämie (auf Basis von Laborwerten ausgewertet)
- Patienten mit milder Diarrhö
- Patienten mit Übelkeit
- Patienten mit Obstipation
- Patienten mit Anämie

Im Gegensatz zur Gesamtpopulation, bestand bei der Teilpopulation somit ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen in Bezug auf den Anteil der Patienten mit Hypokalzämie (Auswertung auf Basis von Laborwerten), sowie in Bezug auf den Anteil der Patienten mit Anämie: Wie auch bei der Gesamtpopulation, war der Anteil Patienten mit Hypokalzämie (ausgewertet auf Basis von Laborwerten) im Sevelamer Behandlungsarm mit 19,9 % grösser als im Sucroferric Oxyhydroxide Behandlungsarm mit 14.2 % (p = 0,039). Auch in der Teilpopulation A2 war der Anteil Patienten mit Anämie im Sevelamer Behandlungsarm grösser als in der Gruppe der mit Sucroferric Oxyhydroxide behandelten Patienten (6,4 % vs. 3,0 %), jedoch war in der Teilpopulation A2 der Unterschied zwischen den beiden Gruppen auch im ersten Teil der Phase III Studie, PA-CL-05A, statistisch signifikant (p = 0,028).

Wie bei der Auswertung der Gesamtpopulation war der Anteil Patienten mit UE in der Auswertung der Teilpopulation A2 bei den mit Sucroferric Oxyhydroxide behandelten Patienten höher als bei den mit Sevelamer behandelten Patienten (85,5 % vs. 78,9 %), wobei der Unterschied auch in der Teilpopulation A2 zwischen den beiden Gruppen statistisch signifikant war (p = 0,031).

Gleich wie in der Auswertung der Gesamtpopulation war der Anteil Patienten der Teilpopulation A2, die die Therapie mit Sucroferric Oxyhydroxide aufgrund von UE abbrachen mit 17,1 % grösser als der Anteil Sevelamer Patienten (6,4 %; p < 0,001). Schwerwiegende UEs traten jedoch auch in der Teilpopulation A2 im ersten Teil der Phase III Studie in beiden Behandlungsarmen gleich häufig auf (Sucroferric Oxyhydroxide: 19,2 %; Sevelamer: 19,9 %; p = 0,806). Betrachtet man die Patienten mit UEs getrennt nach Schweregrad, so lässt sich bei der Teilpopulation A2, wie auch bei der Gesamtpopulation, weder bei den Patienten mit mildem UE, noch bei Patienten mit moderaten oder schweren UEs ein signifikanter Gruppenunterschied feststellen.

Mit 16,4 %, bzw. 52,0 % war auch der Anteil Patienten der Teilpopulation A2 im ersten Teil der Studie, PA-CL-05A, bei denen eine Hyperphosphatämie (Auswertung auf Basis von PTs, bzw. nach Laborwerten) diagnostiziert wurde grösser als der Anteil Sevelamer Patienten mit derselben Diagnose (10,8 % (Auswertung nach PTs; p = 0,041) bzw. 36,7 % (Auswertung auf

Basis von Laborwerten; $p < 0,001$). In Bezug auf die anhaltende Hyperphosphatämie bestand jedoch auch in der Teilpopulation A2 kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Im Sucroferric Oxyhydroxide Behandlungsarm traten auch in der Teilpopulation A2 bei einem größeren Anteil Patienten milde Diarrhö auf (15,8 %) als bei den Sevelamer Patienten (5,2 %). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen waren dabei signifikant ($p < 0,001$). In den meisten Fällen trat die Diarrhö jedoch bei den Sucroferric Oxyhydroxide Patienten der Gesamtpopulation nur zu Anfang der Studie auf und war lediglich vorübergehender Natur. Da die Teilpopulation A2 die Mehrheit der Gesamtpopulation umfasst, ist anzunehmen, dass dies auch auf die Teilpopulation A2 zutrifft. In der Teilpopulation A2 bestand im Gegensatz zur Gesamtpopulation kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen bei der moderaten Diarrhö. In Bezug auf Patienten mit schwerer Diarrhö bestand bei der Teilpopulation A2, wie auch bei der Gesamtpopulation, zwischen den beiden Patientengruppen kein signifikanter Unterschied: Diese trat in beiden Behandlungsarmen nur selten auf (0,2 % der Sucroferric Oxyhydroxide Patienten und 0,4 % der Sevelamer Patienten).

Im ersten Teil der Phase III Studie, PA-CL-05A, traten bei der Teilpopulation A2, wie auch bei der Gesamtpopulation, bei einem geringeren Anteil Patienten, die mit Sucroferric Oxyhydroxide behandelt worden waren Übelkeit und Obstipation auf, als bei den mit Sevelamer behandelten Patienten (Sucroferric Oxyhydroxide: 6,9 % und 4,1 %; Sevelamer: 13,1 % und 7,6 %). Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen ($p = 0,004$ und $p = 0,043$) war dabei auch in der Teilpopulation A2 signifikant.

Bei der Beurteilung dieser Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass die Auswertung sämtlicher auf PTs basierender Endpunkte drei zusätzliche Wochen (der für diese Nutzenbewertung aufgrund der nicht zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht relevanten Phase 2 der Studie) für die mit PA21 behandelten Patienten umfasste, nicht aber für die mit Sevelamer behandelten Patienten. Dies heißt, dass die für Sucroferric Oxyhydroxide berichteten Sicherheitsendpunkte, die auf Basis von PTs ausgewertet wurden, einen um drei Wochen längeren Zeitraum umfassen als die für Sevelamer berichteten.

Studie PA-CL05A/05B (Teilpopulation A2)

Mortalität

Während der Studiendauer der einjährigen Phase III Studie PA-CL-05A/05B starben auch in der Teilpopulation A2 insgesamt 2,9 % der mit Sucroferric Oxyhydroxide behandelten und 4,0 % der mit Sevelamer behandelten Patienten mit chronischer, dialysepflichtiger Niereninsuffizienz, wobei der Unterschied zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant war ($p = 0,399$).

Morbidität

Bei keinem der ausgewerteten Morbiditätsendpunkte bestand in der Gesamtauswertung der Phase III Studie PA-CL-05A/05B bei der Teilpopulation A2, wie auch bei der Gesamtpopulation ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten, die mit Sucroferric Oxyhydroxide und Patienten, die mit Sevelamer behandelt worden waren. Dies umfasst folgende Endpunkte:

- Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis
- Patienten mit kardialen Störungen
- Patienten mit vaskulären Störungen
- Patienten mit Störungen des Nervensystems
- Patienten mit symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Fraktur
- Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie (ausgewertet auf Basis von PTs; FAS und SAF)
- Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie (ausgewertet nach Laborwerten; FAS und SAF)
- Patienten mit anhaltender symptomatischer Hyperkalzämie (FAS und SAF)
- Patienten mit hyperkalzämischer Krise (FAS und SAF)
- Therapietreue (Compliance; 80 - 120% der geplanten Anzahl Tabletten)
- Therapietreue (Compliance; 70 - 120% der geplanten Anzahl Tabletten)
- Veränderungen im Serumphosphatspiegel
- Veränderungen im Serumkalziumspiegel
- Patienten mit Hospitalisierung

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde nur im ersten Teil der Phase III Studie, PA-CL-05A, erhoben. Die Ergebnisse sind hier bei den Ergebnissen der Gesamtstudie PA-CL-05A/05B nicht gesondert aufgeführt.

Ein weiterer Aspekt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die Tablettenlast, war über die gesamte Studiendauer der Gesamtstudie PA-CL-05A/05B auch bei den mit Sucroferric Oxyhydroxide behandelten Patienten der Teilpopulation signifikant unterschiedlich verglichen mit der Tablettenlast der mit Sevelamer behandelten Patienten ($p < 0,001$): Während Sevelamer Patienten durchschnittlich 9,3 Tabletten (SD 3,61) pro Tag einnahmen,

waren dies bei den mit Sucroferric Oxyhydroxide behandelten Patienten der Teilpopulation A2 nur durchschnittlich 3,4 Tabletten (SD 1,26) pro Tag.

Sicherheit

Bei der Mehrheit der Sicherheitsendpunkte ergab sich bei der Auswertung der Gesamtstudie PA-CL-05A/05B bei Patienten der Teilpopulation A2 kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen:

- Patienten mit UE
- Patienten mit SUE
- Patienten mit moderaten UE
- Patienten mit schweren UE
- Patienten mit metabolischer Azidose
- Patienten mit Hyperphosphatämie (nach PTs ausgewertet)
- Patienten mit anhaltender Hyperphosphatämie
- Patienten mit Hypophosphatämie (nach PTs oder auf Basis von Laborwerten ausgewertet)
- Patienten mit anhaltender Hypophosphatämie
- Patienten mit Hypokalzämie (nach PTs ausgewertet)
- Patienten mit moderater Diarrhö
- Patienten mit schwerer Diarrhö
- Patienten mit Übelkeit (SUE)
- Patienten mit Erbrechen (SUE)
- Patienten mit verringertem Appetit (SUE)
- Patienten mit Obstipation
- Patienten mit Obstipation (SUE)
- Patienten mit gastrointestinalen Störungen (SUE)
- Patienten mit gastrointestinalen Blutungen

- Patienten mit Hyperkaliämie

Im Gegensatz zur Gesamtpopulation bestand in der Teilpopulation A2 in der Gesamtstudie PA-CL-05A/05B kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in Bezug auf die Sicherheitsendpunkte „Patienten mit moderater Diarrhö“ und „Patienten mit Obstipation“.

In Bezug auf die Sicherheit bestanden bei Patienten der Teilpopulation während der gesamten Studiendauer der Phase III Studie PA-CL-05A/05B signifikante Unterschiede bei folgenden Endpunkten:

- Patienten mit Therapieabbruch wegen UE
- Patienten mit milden UE
- Patienten mit Hyperphosphatämie (auf Basis von Laborwerten ausgewertet)
- Patienten mit Hypokalzämie (nach Laborwerten ausgewertet)
- Patienten mit Hyperparathyreoidismus (nach PTs oder auf Basis von Laborwerten ausgewertet)
- Patienten mit milder Diarrhö
- Patienten mit Übelkeit
- Patienten mit Erbrechen
- Patienten mit verringertem Appetit
- Patienten mit Anämie
- Patienten mit Anämie (SUE)

Während der gesamten Studienzeit der Studie PA-CL-05A/05B war der Anteil Patienten der Teilpopulation A2, wie auch der Gesamtpopulation, die die Therapie mit Sucroferric Oxyhydroxide aufgrund von UE abbrachen mit insgesamt 22,2 % grösser als der Anteil Sevelamer Patienten (10,8 %; $p < 0,001$). Schwerwiegende UEs traten jedoch in der Teilpopulation A2, wie auch in der Gesamtpopulation in beiden Behandlungsarmen gleich häufig auf (Sucroferric Oxyhydroxide: 26,4 %; Sevelamer: 31,1 %; $p = 0,173$). Betrachtet man die Patienten mit UEs getrennt nach Schweregrad, so unterscheiden sich die Ergebnisse der Teilpopulation A2 von denen der Gesamtpopulation in Bezug auf den Anteil Patienten mit milden UEs. Zwar besteht in Bezug auf den Anteil der Patienten mit moderaten und schweren UEs in der Teilpopulation, wie auch in der Gesamtpopulation kein signifikanter Unterschied, jedoch ist der Anteil Patienten mit milden UE in der Teilpopulation A2 mit 37,8 % in der Patientengruppe, die mit Sucroferric Oxyhydroxide behandelt wurde, im Vergleich zu 29,9 %

bei den Sevelamer Patienten nicht nur höher (wie in der Gesamtpopulation), sondern der Gruppenunterschied ist in der Teilpopulation A2 auch signifikant (p = 0,035).

Mit 53,1 % war auch der Anteil Patienten der Teilpopulation A2, wie auch der Gesamtpopulation des Gesamtstudie PA-CL-05A/05B, bei denen eine Hyperphosphatämie (Auswertung nach Laborwerten) diagnostiziert wurde grösser als der Anteil Sevelamer Patienten mit derselben Diagnose (38,6 %; p < 0,001). In Bezug auf die anhaltende Hyperphosphatämie bestand jedoch weder bei der Teilpopulation A2, noch bei der Gesamtpopulation ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Bei der Teilpopulation A2 trat im Gegensatz zur Gesamtpopulation ein signifikanter Unterschied in Bezug auf den Anteil Patienten mit Hypokalzämie (Auswertung auf Basis von Laborwerten) bei den mit Sucroferric Oxyhydroxide und den mit Sevelamer behandelten Patienten auf: Mit 24,3 % wurden mehr mit Sevelamer behandelte Patienten mit Hypokalzämie diagnostiziert als mit Sucroferric Oxyhydroxide behandelte Patienten (18,2 %; p = 0,047).

Bei der Gesamtauswertung der Studie PA-CL-05A/05B zeigten sich in der Teilpopulation A2, wie auch in der Gesamtpopulation, signifikante Unterschiede in Bezug auf den Anteil der Patienten mit Hyperparathyreoidismus, sowohl in der Auswertung auf Basis von PTs, wie auch in der Auswertung auf Basis von Laborwerten: Bei den mit Sucroferric Oxyhydroxide behandelten Patienten traten nur bei 8,9 %, bzw. 41,7 % der Patienten ein Hyperparathyreoidismus auf, je nachdem, ob nach PTs oder Laborwerten ausgewertet wurde, bei den mit Sevelamer behandelten Patienten war dies bei 15,5 %, bzw. bei 50,6 % der Fall (p = 0,006, bzw. 0,017).

In der Gesamtstudie PA-CL-05A/05B traten im Sucroferric Oxyhydroxide Behandlungsarm sowohl in bei der Teilpopulation A2, wie auch bei der Gesamtpopulation bei einem größeren Anteil Patienten milde Diarrhö auf (18,1 %), als bei den Sevelamer Patienten (8,0 %). Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen waren dabei signifikant (p < 0,001). In den meisten Fällen trat die Diarrhö jedoch bei den Sucroferric Oxyhydroxide Patienten der Gesamtpopulation nur zu Anfang der Studie auf und war lediglich vorübergehender Natur. Da die Teilpopulation A2 die Mehrheit der Gesamtpopulation umfasst, ist anzunehmen, dass dies auch für die Teilpopulation A2 zutrifft. In Bezug auf Patienten mit schwerer Diarrhö bestand außerdem wie auch bei der Gesamtpopulation zwischen den beiden Patientengruppen der Teilpopulation A2 kein signifikanter Unterschied: Diese trat in beiden Behandlungsarmen nur selten auf (0,2 % der Sucroferric Oxyhydroxide Patienten und 0,8 % der Sevelamer Patienten). Im Gegensatz zu der Auswertung der Gesamtpopulation zeigten sich in der Auswertung der Teilpopulation A2 keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen in Bezug auf den Anteil Patienten mit moderater Diarrhö.

In der Gesamtauswertung der Studie PA-CL-05A/05B traten bei der Teilpopulation A2, wie auch bei der Gesamtpopulation, bei einem geringeren Anteil der Patienten, die mit Sucroferric Oxyhydroxide behandelt worden waren Übelkeit und verringerter Appetit auf, als bei den mit Sevelamer behandelten Patienten (Sucroferric Oxyhydroxide: 8,9 % und 1,9 %, respektive;

Sevelamer: 16,3 % und 4,8 %). Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen war dabei signifikant (p = 0,002 und p = 0,025). Bei der Teilpopulation A2 trat außerdem (im Gegensatz zur Auswertung der Gesamtpopulation) auch bei einem geringeren Anteil mit Sucroferric Oxyhydroxide behandelter Patienten Erbrechen auf, als bei mit Sevelamer behandelten Patienten (5,8 % vs. 10,0 %), wobei auch dieser Unterschied signifikant war (p = 0,034).

In der Auswertung der Gesamtstudie traten bei der Teilpopulation A2, wie auch bei der Gesamtpopulation, bei einer geringeren Anzahl mit Sucroferric Oxyhydroxide als mit Sevelamer behandelten Patienten Anämie, bzw. eine als SUE klassifizierte Anämie auf (5,0 % und 0,4 % vs. 13,1 % und 2,4 %, respektive). Mit p-Werten von < 0,001 und 0,022 waren diese Gruppenunterschiede signifikant.

Bei der Beurteilung dieser Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass die Auswertung sämtlicher auf PTs basierender Endpunkte drei zusätzliche Wochen (der für diese Nutzenbewertung aufgrund der nicht zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht relevanten Phase 2 der Studie) für die mit PA21 behandelten Patienten umfasste, nicht aber für die mit Sevelamer behandelten Patienten. Dies heißt, dass die für Sucroferric Oxyhydroxide berichteten Sicherheitsendpunkte, die auf Basis von PTs ausgewertet wurden, einen um drei Wochen längeren Zeitraum umfassen als die für Sevelamer berichteten.

Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Teilpopulation A2

Für die Teilpopulation A2 der Studie PA-CL-03A lagen keine Belege für eine Interaktion vor.

Die Subgruppenanalysen für die Teilpopulation A2 des ersten Teils der Studie PA-CL-05A/05B, PA-CL-05A, bestätigten die Ergebnisse für die Teilpopulation A2 in Bezug auf den Endpunkt „Compliance 70 - 120 %“ für die für den deutschen Versorgungskontext relevanten Subgruppen, bei denen kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen besteht.

In Bezug auf den SF-36 Component Score „Mental component score“ bestätigten die Ergebnisse der männlichen Studienpatienten die Ergebnisse der Teilpopulation A2, für die weiblichen Studienpatienten bestand ein Vorteil für Sucroferric Oxyhydroxide. Hinsichtlich des „Role emotional score“ bestätigten die Ergebnisse der für den deutschen Versorgungskontext primär relevanten Subgruppe ebenfalls die Ergebnisse der Teilpopulation A2 (kein signifikanter Unterschied).

Betreffend die Tablettenlast bestätigten die Subgruppenanalysen den in der Teilpopulation A2 identifizierten Vorteil für Sucroferric Oxyhydroxide.

Die Subgruppenanalysen für den Endpunkt Patienten mit UE bestätigten den Vorteil für Sevelamer in der Teilpopulation A2 bei nicht mit Sevelamer behandelten Patienten nicht; bei dieser Subgruppe bestand kein signifikanter kein Unterschied. Dies ist konsistent mit dem Ergebnis für diese betreffend die Patienten mit Therapieabbruch wegen UE. Auch hier zeigte sich, im Gegensatz zur Teilpopulation A2 und der Gruppe mit Sevelamer vorbehandelter Patienten, kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Die Analyse der Teilpopulation A2 hinsichtlich des Endpunkts „Patienten mit moderaten UE“ zeigte keinen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die Ergebnisse für die betrachteten Subgruppen zeigen, dass dieses Resultat durch die in der Studie quantitativ dominierenden Hämodialysepatienten geprägt ist, während bei Peritonealdialysepatienten ein Vorteil für Sucroferric Oxyhydroxide bestand.

Für den Endpunkt „Patienten mit gastrointestinalen Störungen: Erbrechen“ zeigte die Gruppe der Patienten ≥ 65 Jahre einen Vorteil für Sucroferric Oxyhydroxide, während in der jüngeren Patientengruppe, wie auch in der Teilpopulation A2 insgesamt kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen bestand. Für den Endpunkt „Patienten mit gastrointestinalen Störungen: Obstipation“ konnte in der Teilpopulation A2 ein Vorteil für Sucroferric Oxyhydroxide gezeigt werden. Die Subgruppenanalysen bestätigten dies für Patienten ohne Begleitmedikation, für Patienten mit Begleitmedikation hingegen zeigte sich kein Unterschied zwischen Sucroferric Oxyhydroxide und Sevelamer.

Die Subgruppenanalysen der Teilpopulation A2 über die gesamte Laufzeit der Studie PA-CL-05A/05B bestätigten die Ergebnisse der Teilpopulation A2 in Bezug auf den Endpunkt „Compliance 70 - 120 %“ für die primär für den deutschen Versorgungskontext relevanten Patienten, bei denen kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen besteht.

Hinsichtlich der Tablettenlast bestätigten die Subgruppenanalysen den in der Teilpopulation A2 identifizierten Vorteil für Sucroferric Oxyhydroxide.

Die Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Patienten mit Therapieabbruch wegen UE“ bestätigten weiter die Ergebnisse der Teilpopulation A2, jedoch bestand ein bei Patienten ohne Begleitmedikation kein Unterschied zwischen den beiden Therapien, im Gegensatz zu dem Vorteil für Sevelamer bei der Teilpopulation A2 und den Patienten mit Begleitmedikation.

Die Analyse der Teilpopulation A2 hinsichtlich des Endpunkts „Patienten mit milden UE“ zeigte ebenfalls einen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu Gunsten von Sevelamer. Bei der Analyse des Subgruppenmerkmals Region bestand bzgl. der Merkmalsausprägung „EU“ aber bestand kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die Ergebnisse zum Endpunkt „Patienten mit Hyperparathyreoidismus“ in der Auswertung nach PT entsprechen den Ergebnissen diese Endpunkts in der Auswertung nach Laborwerten: Sowohl in der Teilpopulation A2, wie auch bei den weiblichen Patienten bestand ein Unterschied zu Gunsten von Sucroferric Oxyhydroxide, bei den männlichen Patienten bestand kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Die Ergebnisse der Subgruppe der mindestens 65-Jährigen bestätigte die Ergebnisse der Teilpopulation A2 in Hinblick auf den Endpunkt „Patienten mit moderater Diarrhö“, indem kein Unterschied zwischen Sucroferric Oxyhydroxide und Sevelamer bestand, bei den Patienten unter 65 Jahren bestand ein Vorteil für Sevelamer.

Für den Endpunkt „Patienten mit gastrointestinalen Störungen: Erbrechen“ zeigte sich sowohl für die Teilpopulation A2 und für die Altersgruppe ≥ 65 Jahre ein Vorteil für Sucroferric Oxyhydroxide, bei Patienten, die jünger als 65 Jahre waren gab es keinen Unterschied zwischen den Therapien. Im Hinblick auf den Anteil der Patienten mit gastrointestinalen Blutungen zeigte die Analyse der Teilpopulation A2 keinen Unterschied zwischen Sucroferric Oxyhydroxide und Sevelamer, bei den mindestens 65-Jährigen bestand ein Vorteil für Sucroferric Oxyhydroxide.

Ein homogener Trend eines subgruppenbildenden Merkmals über alle Endpunkte hinweg lässt sich auch aus den Subgruppenanalysen für die Teilpopulation A2 nicht ablesen.

Betrachtet man beide Populationen (Gesamt- und Teilpopulation A2) über PA-CL-05A und PA-CL-05A/B hinweg, so lässt sich bzgl. der Patienten mit Therapieabbrüchen aufgrund UE ein Einfluss zusätzlicher Therapien vermuten: „Patienten mit Begleitmedikation (Gesamtpopulation) bzw. „Vorbehandlung mit Sevelamer“ (Teilpopulation A2).

Betreffend Geschlecht zeigt sich eine Tendenz dazu, dass die Ergebnisse für die Gesamt- bzw. Teilpopulation A2 konsistent mit den Ergebnissen für die weiblichen Patienten sind: Dies betrifft in der Gesamtpopulation die Endpunkte „Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie“ und „Patienten mit Hyperphosphatämie“ (jeweils kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen und bei der Subgruppe weiblicher Patienten aber ein Nachteil für mit Sucroferric Oxyhydroxide behandelte männliche Patienten) sowie in der Teilpopulation A2 den Endpunkt „Patienten mit Hyperparathyreoidismus“ (signifikanter Vorteil für Sucroferric Oxyhydroxide zwischen den Behandlungsarmen und in der Subgruppe weiblicher Patienten aber kein Unterschied in der Subgruppe männlicher Patienten). Auch hier fehlt es aber an einer ausreichenden Homogenität betreffend einzelner Subgruppenmerkmale über die Erhebungszeitpunkte, Populationen und Endpunkte hinweg, um daraus eine bewertungsrelevante Segmentierung der Patienten ableiten zu können.

Tabelle 4-461: Zusammenfassung der Ergebnisse der **Teilpopulation (A2)** aus RCT PA-CL-03A mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	**PA21** **Patienten mit Ereignis** **n / N (%)**	**Sevelamer HCl** **Patienten mit Ereignis** **n / N (%)**	**Vergleich Effektschätzer** **PA21 vs. SevHCl** **RR [95 % KI]** **p-Wert**
Mortalität			
Gesamtmortalität	0 / 39 (0,0 %)	0 / 16 (0,0 %)	n.a.
Morbidität			
Patienten mit kardiovask. Ereignis	1 / 39 (2,6 %)	0 / 16 (0,0 %)	n.a.
Patienten mit kardialen Störungen (disorder)	3 / 39 (7,7 %)	0 / 16 (0,0 %)	n.a.
Patienten mit vaskulären Störungen (disorder)	2 / 39 (5,1 %)	3 / 16 (18,8 %)	0,274 [0,050; 1,485] 0,133
Patienten mit Störungen des Nervensystems	2 / 39 (5,1 %)	1 / 16 (6,3 %)	0,821 [0,080; 8,424] 0,868
Patienten mit symptom. vertebraler u. non-vertebraler Fraktur	0 / 39 (0,0 %)	0 / 16 (0,0 %)	n.a.
Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie[a], FAS	3 / 39 (7,7 %)	1 / 16 (6,3 %)	1,231 [0,138; 10,965] 0,852
Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie[b], FAS	4 / 39 (10,3 %)	2 / 16 (12,5 %)	0,821 [0,167; 4,042] 0,808
Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie[a], SAF	3 / 41 (7,3 %)	1 / 18 (5,6 %)	1,317 [0,147; 11,819] 0,806
Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie[b], SAF	4 / 41 (9,8 %)	2 / 18 (11,1 %)	0,878 [0,177; 4,368] 0,874
Patienten mit hyperkalzämischer Krise, FAS	0 / 39 (0,0 %)	0 / 16 (0,0 %)	n.a.

Endpunkt	**PA21** **Patienten mit Ereignis** **n / N (%)**	**Sevelamer HCl** **Patienten mit Ereignis** **n / N (%)**	**Vergleich Effektschätzer** **PA21 vs. SevHCl** **RR [95 % KI]** **p-Wert**
Patienten mit hyperkalzämischer Krise, SAF	0 / 41 (0,0 %)	0 / 18 (0,0 %)	n.a.
Therapietreue (Compliance 70-120 %)	Der Endpunkt Compliance (70-120 %) wurde in der Studie PA-CL-03A nicht erhoben.		
Therapietreue (Compliance 80-120 %)	33 / 39 (84,6 %)	16 / 16 (100,0 %)	n.a.
Veränderungen im Serumphosphatspiegel in mmol / L	Durchschnittl. Veränderung im Vgl. zu Baseline (Standard-abweichung): -0,70 (0,510)	Durchschnittl. Veränderung im Vgl. zu Baseline (Standard-abweichung): -0,46 (0,460)	Durchschnitt (Standardfehler)[d]: -0,25 (0,147) 0,102
Veränderungen im Serumkalziumspiegel in mmol / L	Durchschnittl. Veränderung im Vgl. zu Baseline (Standard-abweichung): 0,06 (0,148)	Durchschnittl. Veränderung im Vgl. zu Baseline (Standard-abweichung): 0,04 (0,132)	Durchschnitt (Standardfehler) [d]: 0,02 (0,043) 0,693
Patienten mit Patienten mit Hospitalisierung	3 / 41 (7,3 %)	2 / 18 (11,1 %)	0,659 [0,120; 3,609] 0,630
Lebensqualität			
SF-36: Summe der physischen Komponente (PCS)	Keine Daten verfügbar, Endpunkt in dieser Studie nicht erhoben		
SF-36: Summe der mentalen Komponente (MSC)	Keine Daten verfügbar, Endpunkt in dieser Studie nicht erhoben		
Tablettenlast („pill burden“)	Mittelwert Tablettenanzahl pro Tag (SD): 7,2 (2,23)	Mittelwert Tablettenanzahl pro Tag (SD): 5,7 (0,35)	SMD: 0,788 95 % KI: [0,181; 1,395] 0,010
Sicherheit			
Patienten mit UE	25 / 41 (61,0 %)	11 / 18 (61,1 %)	0,998 [0,641; 1,553] 0,992

Endpunkt	**PA21** **Patienten mit Ereignis** **n / N (%)**	**Sevelamer HCl** **Patienten mit Ereignis** **n / N (%)**	**Vergleich Effektschätzer** **PA21 vs. SevHCl** **RR [95 % KI]** **p-Wert**
Patienten mit SUE	4 / 41 (9,8 %)	2 / 18 (11,1 %)	0,878 [0,177; 4,368] 0,874
Patienten mit Therapieabbruch wegen UE	10 / 41 (24,4 %)	5 / 18 (27,8 %)	0,878 [0,350; 2,202] 0,782
Patienten mit milden UE	18 / 41 (43,9 %)	6 / 18 (33,3 %)	1,317 [0,629; 2,759] 0,465
Patienten mit moderaten UE	6 / 41 (14,6 %)	4 / 18 (22,2 %)	0,659 [0,211; 2,054] 0,472
Patienten mit schweren UE	1 / 41 (2,4 %)	1 / 18 (5,6 %)	0,439 [0,029; 6,637] 0,552
Patienten mit metabolischer Azidose	0 / 41 (0,0 %)	0 / 18 (0,0 %)	n.a.
Patienten mit Hyperphosphatämie[a]	2 / 41 (4,9 %)	1 / 18 (5,6 %)	0,878 [0,085; 9,075] 0,913
Patienten mit Hyperphosphatämie[c]	2 / 41 (4,9 %)	1 / 18 (5,6 %)	0,878 [0,085; 9,075] 0,913
Patienten mit Hypophosphatämie[a]	6 / 41 (14,6 %)	2 / 18 (11,1 %)	1,317 [0,294; 5,910] 0,719
Patienten mit Hypophosphatämie[c]	3 / 41 (7,3 %)	1 / 18 (5,6 %)	1,317 [0,147; 11,819] 0,806
Patienten mit Hypokalzämie[a]	0 / 41 (0,0 %)	0 / 18 (0,0 %)	n.a.
Patienten mit Hypokalzämie[c]	4 / 41 (9,8 %)	2 / 18 (11,1 %)	0,878 [0,177; 4,368] 0,874
Patienten mit Hyperparathyreoidismus[a]	1 / 41 (2,4 %)	0 / 18 (0,0 %)	n.a.

Endpunkt	**PA21 Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Sevelamer HCl Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Vergleich Effektschätzer PA21 vs. SevHCl RR [95 % KI] p-Wert**
Patienten mit Hyperparathyreoidismus[c]	2 / 41 (4,9 %)	0 / 18 (0,0 %)	n.a.
Patienten mit milder Diarrhö	3 / 41 (7,3 %)	0 / 18 (0,0 %)	n.a.
Patienten mit moderater Diarrhö	0 / 41 (0,0 %)	2 / 18 (11,1 %)	n.a.
Patienten mit schwerer Diarrhö	0 / 41 (0,0 %)	0 / 18 (0,0 %)	n.a.
Patienten mit Übelkeit	1 / 41 (2,4 %)	1 / 18 (5,6 %)	0,439 [0,029; 6,637] 0,552
Patienten mit Übelkeit (SUE)	0 / 41 (0,0 %)	0 / 18 (0,0 %)	n.a.
Patienten mit Erbrechen	1 / 41 (2,4 %)	1 / 18 (5,6 %)	0,439 [0,029; 6,637] 0,552
Patienten mit Erbrechen (SUE)	0 / 41 (0,0 %)	0 / 18 (0,0 %)	n.a.
Patienten mit verringertem Appetit	0 / 41 (0,0 %)	0 / 18 (0,0 %)	n.a.
Patienten mit verringertem Appetit (SUE)	0 / 41 (0,0 %)	0 / 18 (0,0 %)	n.a.
Patienten mit Obstipation	0 / 41 (0,0 %)	0 / 18 (0,0 %)	n.a.
Patienten mit Obstipation (SUE)	0 / 41 (0,0 %)	0 / 18 (0,0 %)	n.a.
Patienten mit GI Störungen (SUE)	0 / 41 (0,0 %)	1 / 18 (5,6 %)	n.a.
Patienten mit GI Blutungen	0 / 41 (0,0 %)	0 / 18 (0,0 %)	n.a.
Patienten mit Hyperkaliämie	0 / 41 (0,0 %)	0 / 18 (0,0 %)	n.a.
Patienten mit Anämie	1 / 41 (2,4 %)	0 / 18 (0,0 %)	n.a.
Patienten mit Anämie (SUE)	0 / 41 (0,0 %)	0 / 18 (0,0 %)	n.a.
a: Basierend auf der Auswertung von Preferred Terms.			

Endpunkt	**PA21** **Patienten mit Ereignis** **n / N (%)**	**Sevelamer HCl** **Patienten mit Ereignis** **n / N (%)**	**Vergleich Effektschätzer** **PA21 vs. SevHCl** **RR [95 % KI]** **p-Wert**
b: Hyperkalzämie: Serumkalziumspiegel während der Behandlungszeit > 2,5 mmol / L (> 10,0 mg / dL). c: Basierend auf Laborkriterien während der Behandlungszeit. d: Unterschied (PA21-Sevelamer) der durchschnittlichen Veränderung bei Studienende im Vergleich zu Baseline n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar UE = unerwünschtes Ereignis SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis GI = gastrointestinal vs. = versus u. = und kardiovask. = kardiovaskulär symptom. = symptomatisch Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]			

Tabelle 4-462: Zusammenfassung der Ergebnisse der **Teilpopulation** (**A2)** aus RCT PA-CL-05A mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	**PA21** **Patienten mit Ereignis** **n / N (%)**	**Sevelamer HCl** **Patienten mit Ereignis** **n / N (%)**	**Vergleich Effektschätzer** **PA21 vs. SevHCl** **RR [95 % KI]** **p-Wert**
Mortalität			
Gesamtmortalität	9 / 526 (1,7 %)	5 / 250 (2,0 %)	0,856 [0,290;2,526] 0,778
Morbidität			
Patienten mit kardiovask. Ereignis	19 / 526 (3,6 %)	6 / 250 (2,4 %)	1,505 [0,609; 3,722] 0,376
Patienten mit kardialen Störungen (disorder)	53 / 526 (10,1 %)	23 / 250 (9,2 %)	1,095 [0,687; 1,745] 0,702
Patienten mit vaskulären Störungen (disorder)	74 / 526 (14,1 %)	35 / 250 (14,0 %)	1,005 [0,692; 1,459] 0,980
Patienten mit Störungen des Nervensystems	52 / 526 (9,9 %)	30 / 250 (12,0 %)	0,824 [0,539; 1,258] 0,370
Patienten mit symptom. vertebraler u. non-vertebraler Fraktur	5 / 526 (1,0 %)	4 / 250 (1,6 %)	0,594 [0,161; 2,193] 0,435
Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie[a], FAS	23 / 526 (4,4 %)	4 / 250 (1,6 %)	2,733 [0,955; 7,818] 0,061
Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie[b], FAS	25 / 526 (4,8 %)	4 / 250 (1,6 %)	2,971 [1,045; 8,444] 0,041
Patienten mit anhaltender Hyperkalzämie FAS	4 / 526 (0,8 %)	2 / 250 (0,8 %)	0,951 [0,175; 5,155] 0,953
Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie[a], SAF	23 / 537 (4,3 %)	4 / 251 (1,6 %)	2,688 [0,939; 7,689] 0,065

Endpunkt	**PA21** **Patienten mit Ereignis** **n / N (%)**	**Sevelamer HCl** **Patienten mit Ereignis** **n / N (%)**	**Vergleich Effektschätzer** **PA21 vs. SevHCl** **RR [95 % KI]** **p-Wert**
Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie[b], SAF	25 / 537 (4,7 %)	4 / 251 (1,6 %)	2,921 [1,028; 8,305] 0,044
Patienten mit anhaltender Hyperkalzämie, SAF	4 / 537 (0,7 %)	2 / 251 (0,8 %)	0,935 [0,172; 5,070] 0,938
Patienten mit hyperkalzämischer Krise, FAS	0 / 526 (0 %)	0 / 250 (0 %)	n.a.
Patienten mit hyperkalzämische Krise, SAF	0 / 537 (0 %)	0 / 251 (0 %)	n.a.
Therapietreue (Compliance 80-120 %), FAS	389 / 526 (74,0 %)	173 / 250 (69,2 %)	1,069 [0,970; 1,178] 0,179
Therapietreue (Compliance 70-120 %), FAS	432 / 526 (82,1 %)	193 / 250 (77,2 %)	1,064 [0,984; 1,150] 0,121
Veränderungen im Serumphosphatspiegel in mmol / L	Durchschnittl. Veränderung ggü. Baseline (SD): -0,84 (0,636)	Durchschnittl. Veränderung ggü. Baseline (SD): -0,87 (0,588)	Durchschnitt[d] (Standardfehler): 0,03 (0,048) 0,522
Veränderungen im Serumkalziumspiegel mmol / L	Durchschnittl. Veränderung ggü. Baseline (SD): 0,02 (0,202)	Durchschnittl. Veränderung ggü. Baseline (SD): 0,02 (0,212)	Durchschnitt[d] (Standardfehler): 0,00 (0,016) 0,912
Patienten mit Hospitalisierung, SAF	94 / 537 (17,5 %)	47 / 251 (18,7 %)	0,935 [0,681; 1,283] 0,676
Lebensqualität			
SF-36: Summe der physischen Komponente (PCS)	Durchschnittl. Veränderung ggü. Baseline (SD) -0,20 (7,28)	Durchschnittl. Veränderung ggü. Baseline (SD) -0,05 (6,64)	SMD:-0,020 95 % KI [-0,190; 0,149] 0,815
SF-36: Summe der mentalen	Durchschnittl. Veränderung ggü. Baseline(SD) -1,09 (9,60)	Durchschnittl. Veränderung ggü. Baseline (SD) 0,06 (8,68)	SMD: -0,123 95 % KI [-0,293; 0,047]

Endpunkt	**PA21** **Patienten mit Ereignis** **n / N (%)**	**Sevelamer HCl** **Patienten mit Ereignis** **n / N (%)**	**Vergleich Effektschätzer** **PA21 vs. SevHCl** **RR [95 % KI]** **p-Wert**
Komponente (MSC)			0,156
Tablettenlast („pill burden“)	Mittelwert Tablettenanzahl pro Tag (SD): 3,3 (1,14)	Mittelwert Tabletten-anzahl pro Tag (SD): 8,7 (3,13)	SMD:-2,680 95 % KI [-2,881; -2,479] < 0,001
Sicherheit			
Patienten mit UE	459 / 537 (85,5 %)	198 / 251 (78,9 %)	1,084 [1,007; 1,165] 0,031
Patienten mit SUE	103 / 537 (19,2 %)	50 / 251 (19,9 %)	0,963 [0,711; 1,303] 0,806
Patienten mit Therapieabbruch wegen UE	92 / 537 (17,1 %)	16 / 251 (6,4 %)	2,688 [1,615; 4,473] <0,001
Patienten mit milden UE	221 / 537 (41,2 %)	88 / 251 (35,1 %)	1,174 [0,965; 1,429] 0,110
Patienten mit moderaten UE	172 / 537 (32,0 %)	83 / 251 (33,1 %)	0,969 [0,781; 1,201] 0,771
Patienten mit schweren UE	66 / 537 (12,3 %)	27 / 251 (10,8 %)	1,143 [0,749; 1,742] 0,536
Patienten mit metabolischer Azidose	1 / 537 (0,2 %)	0 / 251 (0 %)	n.a.
Patienten mit Hyperphosphatämie[a]	88 / 537 (16,4 %)	27 / 251 (10,8 %)	1,523 [1,017; 2,282] 0,041
Patienten mit Hyperphosphatämie[c]	279 / 537 (52,0 %)	92 / 251 (36,7 %)	1,417 [1,182; 1,700] < 0,001
Patienten mit anhaltender Hyperphosphatämie	69 / 537 (12,8 %)	21 / 251 (8,4 %)	1,536 [0,965; 2,445] 0,070
Patienten mit Hypophosphatämie[a]	13 / 537 (2,4 %)	7 / 251 (2,8 %)	0,868 [0,351; 2,149]

Endpunkt	**PA21 Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Sevelamer HCl Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Vergleich Effektschätzer PA21 vs. SevHCl RR [95 % KI] p-Wert**
			0,760
Patienten mit Hypophosphatämie[c]	23 / 537 (4,3 %)	10 / 251 (4,0 %)	1,075 [0,520; 2,224] 0,845
Patienten mit anhaltender Hypophosphatämie	0 / 537 (0 %)	2 / 251 (0,8 %)	n.a.
Patienten mit Hypokalzämie[a]	17 / 537 (3,2 %)	10 / 251 (4,0 %)	0,795 [0,369; 1,710] 0,557
Patienten mit Hypokalzämie[c]	76 / 537 (14,2 %)	50 / 251 (19,9 %)	0,710 [0,514; 0,982] 0,039
Patienten mit Hyperparathyreoidismus[a]	33 / 537 (6,1 %)	17 / 251 (6,8 %)	0,907 [0,515; 1,597] 0,736
Patienten mit Hyperparathyreoidismus[c]	208 / 537 (38,7 %)	90 / 251 (35,9 %)	1,080 [0,887; 1,315] 0,442
Patienten mit milder Diarrhö	85 / 537 (15,8 %)	13 / 251 (5,2 %)	3,056 [1,739; 5,372] < 0,001
Patienten mit moderater Diarrhö	28 / 537 (5,2 %)	7 / 251 (2,8 %)	1,870 [0,828; 4,222] 0,132
Patienten mit schwerer Diarrhö	1 / 537 (0,2 %)	1 / 251 (0,4 %)	0,467 [0,029; 7,443] 0,590
Patienten mit Übelkeit	37 / 537 (6,9 %)	33 / 251 (13,1 %)	0,524 [0,336; 0,818] 0,004
Patienten mit Übelkeit (SUE)	0 / 537 (0 %)	0 / 251 (0 %)	n.a.
Patienten mit Erbrechen	22 / 537 (4,1 %)	15 / 251 (6,0 %)	0,686 [0,362; 1,299] 0,247
Patienten mit Erbrechen (SUE)	1 / 537 (0,2 %)	0 / 251 (0 %)	n.a.

Endpunkt	**PA21** **Patienten mit Ereignis** **n / N (%)**	**Sevelamer HCl** **Patienten mit Ereignis** **n / N (%)**	**Vergleich Effektschätzer** **PA21 vs. SevHCl** **RR [95 % KI]** **p-Wert**
Patienten mit verringertem Appetit	8 / 537 (1,5 %)	8 / 251 (3,2 %)	0,467 [0,177; 1,231] 0,124
Patienten mit verringertem Appetit (SUE)	0 / 537 (0 %)	0 / 251 (0 %)	n.a.
Patienten mit Obstipation	22 / 537 (4,1 %)	19 / 251 (7,6 %)	0,541 [0,298; 0,981] 0,043
Patienten mit Obstipation (SUE)	0 / 537 (0 %)	0 / 251 (0 %)	n.a.
Patienten mit GI Störungen (SUE)	15 / 537 (2,8 %)	4 / 251 (1,6 %)	1,753 [0,588; 5,227] 0,314
Patienten mit GI Blutungen	6 / 537 (1,1 %)	4 / 251 (1,6 %)	0,701 [0,200; 2,462] 0,580
Patienten mit Hyperkaliämie	20 / 537 (3,7 %)	8 / 251 (3,2 %)	1,169 [0,522; 2,617] 0,705
Patienten mit Anämie	16 / 537 (3,0 %)	16 / 251 (6,4 %)	0,467 [0,238; 0,919] 0,028
Patienten mit Anämie (SUE)	2 / 537 (0,4 %)	3 / 251 (1,2 %)	0,312 [0,052; 1,853] 0,200

a: Basierend auf der Auswertung von Preferred Terms.

b: Hyperkalzämie: Serumkalziumspiegel während der Behandlungszeit > 2,7 mmol / L (> 10,0 mg / dL).

c: Basierend auf Laborkriterien zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen Studienbeginn und Studienende.

d: Unterschied (PA21-Sevelamer) der durchschnittlichen Veränderung bei Studienende im Vergleich zu Baseline

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar

UE = unerwünschtes Ereignis

SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

GI = gastrointestinal

Endpunkt	**PA21** **Patienten mit Ereignis** **n / N (%)**	**Sevelamer HCl** **Patienten mit Ereignis** **n / N (%)**	**Vergleich Effektschätzer** **PA21 vs. SevHCl** **RR [95 % KI]** **p-Wert**
vs. = versus u. = und kardiovask. = kardiovaskulär symptom. = symptomatisch Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]			

Tabelle 4-463: Zusammenfassung der Ergebnisse der **Teilpopulation (A2)** aus RCT PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	**PA21** **Patienten mit Ereignis** **n / N (%)**	**Sevelamerkarbonat** **Patienten mit Ereignis** **n / N (%)**	**Vergleich Effektschätzer** **PA21 vs. SevCa** **RR [95 % KI]** **p-Wert**
Mortalität			
Gesamtmortalität	15 / 526 (2,9 %)	10 / 250 (4,0 %)	0,713 [0,325; 1,564] 0,399
Morbidität			
Patienten mit kardiovask. Ereignis	24 / 526 (4,6 %)	9 / 250 (3,6 %)	1,267 [0,598; 2,686] 0,536
Patienten mit kardialen Störungen (disorder)	68 / 526 (12,9 %)	38 / 250 (15,2 %)	0,851 [0,589; 1,228] 0,388
Patienten mit vaskulären Störungen (disorder)	113 / 526 (21,5 %)	60 / 250 (24,0 %)	0,895 [0,680; 1,178] 0,429
Patienten mit Störungen des Nervensystems	79 / 526 (15,0 %)	41 / 250 (16,4 %)	0,916 [0,648; 1,294] 0,618
Patienten mit symptom. vertebraler u. non-vertebraler Fraktur	11 / 526 (2,1 %)	6 / 250 (2,4 %)	0,871 [0,326; 2,329] 0,784
Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie[a], FAS	28 / 526 (5,3 %)	9 / 250 (3,6 %)	1,479 [0,708; 3,086] 0,297
Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie[b], FAS	28 / 526 (5,3 %)	9 / 250 (3,6 %)	1,479 [0,708; 3,086] 0,297
Patienten mit anhaltender Hyperkalzämie, FAS	4 / 526 (0,8 %)	2 / 250 (0,8 %)	0,951 [0,175; 5,155] 0,953
Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie[a], SAF	28 / 537 (5,2 %)	9 / 251 (3,6 %)	1,454 [0,697; 3,035] 0,319

Endpunkt	**PA21** **Patienten mit Ereignis** **n / N (%)**	**Sevelamerkarbonat** **Patienten mit Ereignis** **n / N (%)**	**Vergleich Effektschätzer** **PA21 vs. SevCa** **RR [95 % KI]** **p-Wert**
Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie[b], SAF	28 / 537 (5,2 %)	9 / 251 (3,6 %)	1,454 [0,697; 3,035] 0,319
Patienten mit anhaltender Hyperkalzämie, SAF	4 / 537 (0,7 %)	2 / 251 (0,8 %)	0,935 [0,172; 5,070] 0,938
Patienten mit hyperkalzämischer Krise, FAS	1 / 526 (0,2 %)	0 / 250 (0,0 %)	n.a.
Patienten mit hyperkalzämischer Krise, SAF	1 / 537 (0,2 %)	0 / 251 (0,0 %)	n.a.
Therapietreue (Compliance 70-120 %)	433 / 526 (82,3 %)	197 / 250 (78,8 %)	1,045 [0,969; 1,127] 0,257
Therapietreue (Compliance 80-120 %)	391 / 526 (74,3 %)	175 / 250 (70,0 %)	1,062 [0,965; 1,168] 0,217
Veränderungen im Serumphosphatspiegel in mmol / L	Durchschnittl. Veränderung im Vgl. zu Baseline (Standard-abweichung): -0,77 (0,645)	Durchschnittl. Veränderung im Vgl. zu Baseline (Standard-abweichung): -0,83 (0,608)	Durchschnitt (Standardfehler)[b]: 0,06 (0,049) 0,198
Veränderungen im Serumkalziumspiegel in mmol / L	Durchschnittl. Veränderung im Vgl. zu Baseline (Standard-abweichung): 0,03 (0,210)	Durchschnittl. Veränderung im Vgl. zu Baseline (Standard-abweichung): 0,03 (0,230)	Durchschnitt (Standardfehler)[b]: -0,00 (0,017) 0,789
Patienten mit Hospitalisierung, SAF	136 / 537 (25,3 %)	74 / 251 (29,5 %)	0,859 [0,676; 1,092] 0,215
Lebensqualität			
SF-36: Summe der physischen Komponente (PCS)	Keine Daten verfügbar		
SF-36: Summe der mentalen Komponente (MSC)	Keine Daten verfügbar		

Endpunkt	**PA21** **Patienten mit Ereignis** **n / N (%)**	**Sevelamerkarbonat** **Patienten mit Ereignis** **n / N (%)**	**Vergleich Effektschätzer** **PA21 vs. SevCa** **RR [95 % KI]** **p-Wert**
Tablettenlast („pill burden“)	Mittelwert Tabletten-anzahl pro Tag (SD): 3,4 (1,26)	Mittelwert Tabletten-anzahl pro Tag (SD): 9,3 (3,61)	SMD: -2,567 95 %KI [-2,765, -2,369] < 0,001
Sicherheit			
Patienten mit UE	489 / 537 (91,1 %)	224 / 251 (89,2 %)	1,020 [0,970; 1,073] 0,433
Patienten mit SUE	142 / 537 (26,4 %)	78 / 251 (31,1 %)	0,851 [0,675; 1,073] 0,173
Patienten mit Therapieabbruch wegen UE	119 / 537 (22,2 %)	27 / 251 (10,8 %)	2,060 [1,395; 3,043] < 0,001
Patienten mit milden UE	203 / 537 (37,8 %)	75 / 251 (29,9 %)	1,265 [1,017; 1,574] 0,035
Patienten mit moderaten UE	198 / 537 (36,9 %)	102 / 251 (40,6 %)	0,907 [0,753; 1,093] 0,306
Patienten mit schweren UE	88 / 537 (16,4 %)	47 / 251 (18,7 %)	0,875 [0,635; 1,206] 0,415
Patienten mit metabolischer Azidose	1 / 537 (0,2 %)	0 / 251 (0,0 %)	n.a.
Patienten mit Hyperphosphatämie[a]	112 / 537 (20,9 %)	42 / 251 (16,7 %)	1,246 [0,904; 1,719] 0,179
Patienten mit Hyperphosphatämie[c]	285 / 537 (53,1 %)	97 / 251 (38,6 %)	1,373 [1,153; 1,636] < 0,001
Patienten mit anhaltender Hyperphosphatämie	77 / 537 (14,3 %)	26 / 251 (10,4 %)	1,384 [0,911; 2,104] 0,128
Patienten mit Hypophosphatämie[a]	26 / 537 (4,8 %)	15 / 251 (6,0 %)	0,810 [0,437; 1,502] 0,504

Endpunkt	**PA21** **Patienten mit Ereignis** **n / N (%)**	**Sevelamerkarbonat** **Patienten mit Ereignis** **n / N (%)**	**Vergleich Effektschätzer** **PA21 vs. SevCa** **RR [95 % KI]** **p-Wert**
Patienten mit Hypophosphatämie[c]	41 / 537 (7,6 %)	21 / 251 (8,4 %)	0,913 [0,551; 1,511] 0,722
Patienten mit anhaltender Hypophosphatämie	1 / 537 (0,2 %)	3 / 251 (1,2 %)	0,156 [0,016; 1,490] 0,107
Patienten mit Hypokalzämie[a]	20 / 537 (3,7 %)	16 / 251 (6,4 %)	0,584 [0,308; 1,108] 0,100
Patienten mit Hypokalzämie[c]	98 / 537 (18,2 %)	61 / 251 (24,3 %)	0,751 [0,566; 0,996] 0,047
Patienten mit Hyperparathyreoidismus[a]	48 / 537 (8,9 %)	39 / 251 (15,5 %)	0,575 [0,388; 0,854] 0,006
Patienten mit Hyperparathyreoidismus[c]	224 / 537 (41,7 %)	127 / 251 (50,6 %)	0,824 [0,704; 0,965] 0,017
Patienten mit milder Diarrhö	97 / 537 (18,1 %)	20 / 251 (8,0 %)	2,267 [1,435; 3,582] < 0,001
Patienten mit moderater Diarrhö	31 / 537 (5,8 %)	10 / 251 (4,0 %)	1,449 [0,722; 2,909] 0,297
Patienten mit schwerer Diarrhö	1 / 537 (0,2 %)	2 / 251 (0,8 %)	0,234 [0,021; 2,565] 0,234
Patienten mit Übelkeit	48 / 537 (8,9 %)	41 / 251 (16,3 %)	0,547 [0,371; 0,807] 0,002
Patienten mit Übelkeit (SUE)	0 / 537 (0,0 %)	0 / 251 (0,0 %)	n.a.
Patienten mit Erbrechen	31 / 537 (5,8 %)	25 / 251 (10,0 %)	0,580 [0,350; 0,960] 0,034
Patienten mit Erbrechen (SUE)	1 / 537 (0,2 %)	1 / 251 (0,4 %)	0,467 [0,029; 7,443] 0,590

Endpunkt	**PA21** **Patienten mit Ereignis** **n / N (%)**	**Sevelamerkarbonat** **Patienten mit Ereignis** **n / N (%)**	**Vergleich Effektschätzer** **PA21 vs. SevCa** **RR [95 % KI]** **p-Wert**
Patienten mit verringertem Appetit	10 / 537 (1,9 %)	12 / 251 (4,8 %)	0,390 [0,171; 0,889] 0,025
Patienten mit verringertem Appetit (SUE)	0 / 537 (0,0 %)	0 / 251 (0,0 %)	n.a.
Patienten mit Obstipation	28 / 537 (5,2 %)	22 / 251 (8,8 %)	0,595 [0,347; 1,019] 0,058
Patienten mit Obstipation (SUE)	0 / 537 (0,0 %)	0 / 251 (0,0 %)	n.a.
Patienten mit GI Störungen (SUE)	22 / 537 (4,1 %)	11 / 251 (4,4 %)	0,935 [0,460; 1,898] 0,852
Patienten mit GI Blutungen	9 / 537 (1,7 %)	9 / 251 (3,6 %)	0,467 [0,188; 1,163] 0,102
Patienten mit Hyperkaliämie	30 / 537 (5,6 %)	17 / 251 (6,8 %)	0,825 [0,464; 1,467] 0,512
Patienten mit Anämie	27 / 537 (5,0 %)	33 / 251 (13,1 %)	0,382 [0,235; 0,622] < 0,001
Patienten mit Anämie (SUE)	2 / 537 (0,4 %)	6 / 251 (2,4 %)	0,156 [0,032; 0,767] 0,022

a: Basierend auf der Auswertung von Preferred Terms.

b: Hyperkalzämie: Serumkalziumspiegel während der Behandlungszeit > 2,7 mmol / L (> 10,0 mg / dL).

c: Basierend auf Laborkriterien zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen Studienbeginn und Studienende.

d: Unterschied (PA21-Sevelamer) der durchschnittlichen Veränderung bei Studienende im Vergleich zu Baseline

n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar

UE = unerwünschtes Ereignis

SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

GI = gastrointestinal

Endpunkt	**PA21** **Patienten mit Ereignis** **n / N (%)**	**Sevelamerkarbonat** **Patienten mit Ereignis** **n / N (%)**	**Vergleich Effektschätzer** **PA21 vs. SevCa** **RR [95 % KI]** **p-Wert**
vs. = versus u. = und kardiovask. = kardiovaskulär symptom. = symptomatisch RRi: Berechnung mit umgedrehter Effektrichtung, um Anwendung der Schwellenwerte für das Ausmaß des Zusatznutzens zu ermöglichen: Verhältnisse wurden auf das „Gegenereignis“ umgerechnet. Datenquelle: zusätzliche Analysen Vifor International Inc. 2014 [Vifor Pharma 2014]			

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *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 herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

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 4-464: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-465:Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	**Studie**	**Intervention**	**<Vergleichs-therapie 1>**	**<Vergleichs-therapie 2>**	**<Vergleichs-therapie 3>**
1	<Studie 1>	●		●	●
2	<Studie 2>	●		●	
	<Studie 3>	●		●	
1	<Studie 4>		●	●	●
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-466: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-467: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-468: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)**
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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*** *4.1.1.1.1****.***

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*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in ***Anhang 4-F****. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 4-469:Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die BewertungsErgebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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 4-470: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-471: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die BewertungsErgebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der StudienErgebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt*** 4.1.1.1.1**.**

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 0 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 0 aufgeführt sind. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *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

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 4-472: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

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*** *4.1.1.1.1****.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 0 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

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 4.1.1 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Die **Studie PA-CL-03A** war eine Dosisfindungsstudie der Phase II, in welcher fünf fixe Dosierungen von PA21 gegeben wurden. Davon lagen drei Dosierungen von PA21 (die für das vorliegende Dossier gepoolt wurden) sowie die feste Dosierung in der Vergleichsgruppe im zugelassenen Dosierungsbereich.

Bei der Studie **PA-CL-05A/B** handelt es sich um eine randomisierte, aktiv-kontrollierte, multizentrische Studie der Phase III mit offenem Studiendesign zur Untersuchung der Langzeitsicherheit, Verträglichkeit und Effektivität von PA21 im Vergleich zu Sevelamerkarbonat. Diese Studie bestand aus zwei Teilen, die aufeinander folgte: **PA-CL-05A** und **PA-CL-05B**.

Evidenzklassifizierung

Es handelte sich bei beiden Studien um Verum-kontrollierte, an denen insgesamt 1.139 Patienten teilnahmen. Die Studien wurden beide als offene Studien durchgeführt (Begründung siehe folgenden Abschnitt zum Verzerrungspotential). Beide Studie gehören somit hinsichtlich ihres Designs zur Evidenzstufe Ib.

Studienqualität

Verzerrungspotential auf Studienebene

In keiner Studie wurden Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert. Das Design (Randomisierung, Kontrolle, verdeckte Gruppenzuteilung, Verblindung der Auswertung) wurde konsequent umgesetzt, die Auswertung erfolgte umfassend und transparent.

Beide Studien wurden als offene Studien durchgeführt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und Sucroferric Oxyhydroxide als Kautablette verabreicht wird. Damit würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen und ein Placebo hätte aufgrund der, mit dem Eisengehalt von Sucroferric Oxyhydroxide verbundenen, Verfärbung des Stuhls zu einer sofortigen Entblindung geführt. Zudem beeinflusste das offene Design den primären Wirksamkeitsendpunkt der Studien nicht, welcher als objektiver Laborparameter zentral analysiert wurde.Die Auswertung der Sicherheitsdaten und - wenn nötig - der kritischen Wirksamkeitsendpunkte wurden von einem DMSB beurteilt.

Für die Studie PA-CL-03A wurden keine weiteren, verzerrenden Faktoren identifiziert, so dass das Verzerrungspotential mit „niedrig“ beurteilt wurde.

Aus der Studie PA-CL-05A/B, die in zwei Teilen (5A und 5B) verlief, werden im vorliegenden Dossier die Ergebnisse des 1. Teils separat und die gepoolten Ergebnisse der Gesamtstudie (Teil 1 und 2) dargestellt:

Für die Studie 5A liegt ein niedriges Verzerrungspotential vor, da keine weiteren verzerrenden Faktoren identifiziert wurden.

Nach Beendigung des 1. Teils (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen auf der vorherigen, randomisierten Medikation. Insgesamt nahmen an Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) im Arm unter PA21 nur 55,1 % und im Sevelamerarm nur 76,8 % der ursprünglich in den jeweiligen Arm randomisierten Patienten teil. Die Auswertung erfolgte für alle Patienten der Gesamtpopulation (FAS). Der deutliche Unterschied hinsichtlich des Anteils der weiterhin teilnehmenden Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen (über 20 %) bildet eine Quelle für mögliche Verzerrungen der Studienergebnisse. Insgesamt wird das Verzerrungspotential auf Studienebene sowie für alle Endpunkte als hoch beurteilt.

Validität der Endpunkte und Verzerrungspotential auf Endpunktebene

Die präspezifizierten Wirksamkeitsendpunkte in beiden Studien orientierten sich an der Indikation von PA21, einem Phosphatsenker. Primärer Endpunkt war der Phosphatspiegel – daneben wurden weitere Laborparameter, wie z. B. der Kalziumspiegel (siehe Abschnitt 4.2.5.2) und sicherheitsbezogene Ereignisse, wie z.B. UE, SUE, Studienabbrüche, erfasst.

Die meisten Endpunkte, die in der Auswertung der Studie PA-CL-03A vorliegen, können als niedrig verzerrt eingeordnet werden, da weder auf Studienebene, noch auf Endpunktebene bedeutsame Verzerrungsfaktoren identifiziert wurden. Gleiches trifft auf die Auswertung der Studie PA-CL-05A zu. Im Gegensatz dazu wird das endpunktspezifische Verzerrungspotential bei PA-CL-05A/05B, aufgrund des hohen Verzerrungspotentials auf Studienebene, ebenfalls als hoch eingestuft.

Tabelle 4-473: Zusammenfassung Verzerrungspotential auf Endpunktebene für die Studien PA-CL-03A und PA-CL-05A

Endpunkt / Studie	**PA-CL-03A**		**PA-CL-05A[a]**	
	VP	**Grund**	**VP**	**Grund**
Gesamtmortalität	niedrig		niedrig	
Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis	hoch	PT	hoch	PT
Patienten mit kardialen Störungen	niedrig		niedrig	
Patienten mit vaskulären Störungen	niedrig		niedrig	

Endpunkt / Studie	**PA-CL-03A**		**PA-CL-05A[a]**	
	VP	**Grund**	**VP**	**Grund**
Patienten mit Störungen des Nervensystems	niedrig	SOC	niedrig	SOC
Patienten mit symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Fraktur	hoch	PT	hoch	PT
Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie (PT)	hoch	PT	hoch	PT
Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie (Laborwerte)	niedrig		niedrig	
Patienten mit anhaltender Hyperkalzämie	niedrig		niedrig	
Patienten mit hyperkalzämischer Krise	niedrig		niedrig	
Compliance (70-120% der vorgesehenen Tablettenmenge)	Dieser Endpunkt wurde in der Studie PA-CL-03A nicht erhoben.		hoch	subj. EP
Compliance (80-120% der vorgesehenen Tablettenmenge)	hoch	subj. EP	hoch	subj. EP
Veränderungen im Serumphosphatspiegel	niedrig		niedrig	
Veränderungen im Serumkalziumspiegel	niedrig		niedrig	
Patienten mit Hospitalisierung, SAF	niedrig		niedrig	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	Dieser Endpunkt wurde in der Studie PA-CL-03A nicht erhoben.		hoch	subj. EP
Tablettenlast (“pill burden“)	niedrig		niedrig	
Patienten mit unerwünschtem Ereignis (UE)	hoch	subj. EP	hoch	subj. EP
Patienten mit schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis (SUE)	niedrig		niedrig	
Patienten mit Therapieabbruch wegen UE	hoch	subj. EP	hoch	subj. EP
Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: milde UE	hoch	subj. EP	hoch	subj. EP
Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: moderate UE	hoch	subj. EP	hoch	subj. EP
Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: schwere UE	hoch	subj. EP	hoch	subj. EP
Patienten mit metabolischer Azidose	hoch	PT	hoch	PT
Patienten mit Hyperphosphatämie (PT)	hoch	PT	hoch	PT
Patienten mit Hyperphosphatämie (Laborwerte)	niedrig		niedrig	
Patienten mit anhaltender Hyperphosphatämie	niedrig		niedrig	
Patienten mit Hypophosphatämie (PT)	hoch	PT	hoch	PT
Patienten mit Hypophosphatämie	niedrig		niedrig	

Endpunkt / Studie	**PA-CL-03A**		**PA-CL-05A[a]**	
	VP	**Grund**	**VP**	**Grund**
(Laborwerte)				
Patienten mit anhaltender Hypophosphatämie	niedrig		niedrig	
Patienten mit Hypokalzämie (PT)	hoch	PT	hoch	PT
Patienten mit Hypokalzämie (Laborwerte)	niedrig		niedrig	
Patienten mit Hyperparathyreoidismus (PT)	hoch	PT	hoch	PT
Patienten mit Hyperparathyreoidismus (Laborwerte)	niedrig		niedrig	
Patienten mit Diarrhö getrennt nach Schweregrad: milde Diarrhö	hoch	PT	hoch	PT
Patienten mit Diarrhö getrennt nach Schweregrad: moderate Diarrhö	hoch	PT	hoch	PT
Patienten mit Diarrhö getrennt nach Schweregrad: schwere Diarrhö	hoch	PT	hoch	PT
Patienten mit Übelkeit	hoch	PT	hoch	PT
Patienten mit Übelkeit (SUE)	niedrig		niedrig	
Patienten mit Erbrechen	hoch	PT	hoch	PT
Patienten mit Erbrechen (SUE)	niedrig		niedrig	
Patienten mit verringertem Appetit	hoch	PT	hoch	PT
Patienten mit verringertem Appetit (SUE)	niedrig		niedrig	
Patienten mit Obstipation	hoch	PT	hoch	PT
Patienten mit Obstipation (SUE)	niedrig		niedrig	
Patienten mit gastrointestinalen Störungen (SUE)	niedrig		niedrig	
Patienten mit gastrointestinalen Blutungen	hoch	PT	hoch	PT
Patienten mit Hyperkaliämie	hoch	PT	hoch	PT
Patienten mit Anämie	hoch	PT	hoch	PT
Patienten mit Anämie (SUE)	niedrig		niedrig	

a: Alle Ergebnisse der gepoolten Analyse PA-CL-05A/0B wurden mit einem hohen Verzerrungspotential beurteilt, da bereits auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotential vorlag.

PT = Preferred Term

UE = unerwünschtes Ereignis

SOC = System Organ Class

subj: = subjektiv

SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Patientenrelevanz der Endpunkte

Die Patientenrelevanz für folgende Endpunkte zur Beurteilung der Wirksamkeit ist bereits durch den G-BA anerkannt und wird daher hier nicht gesondert begründet: Gesamtmortalität; Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis, Patienten mit symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Fraktur, Patienten mit Störungen des Nervensystems, Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie, Patienten mit hyperkalzämischer Krise sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) und Hospitalisierung. [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014a, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014b] Zusätzlich zu diesen bereits vom G-BA als patientenrelevant erachteten Endpunkten werden folgende von Fresenius Medical Care Deutschland GmbH ebenfalls als patientenrelevant erachtete Endpunkte dargestellt: Compliance, Veränderungen im Serumphosphatspiegel, Veränderungen im Serumkalziumspiegel sowie die Tablettenlast. Der Zusammenhang zwischen diesen Endpunkten und klinischen Ereignissen wird im Abschnitt 4.2.5.2 und4.5.4 beschrieben.

Die Sicherheit wurde auf Basis der folgenden Endpunkte bewertet: Patienten mit unerwünschtem Ereignis (UE),Patienten mit schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis (SUE), Patienten mit Therapieabbruch wegen UE, Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad, Patienten mit metabolischer Azidose, Patienten mit Hyperphosphatämie, Patienten mit Hypophosphatämie, Patienten mit Hypokalzämie, Patienten mit Hyperparathyreoidismus, Patienten mit Diarrhö gentrennt nach Schweregrad, Patienten mit gastrointestinalen Störungen (Übelkeit, Erbrechen, Verringerter Appetit, Obstipation, jeweils auch als SUE, sowie Patienten mit gastrointestinalen Störungen (SUE)), Patienten mit gastrointestinalen Blutungen, Patienten mit Hyperkaliämie und Patienten mit Anämie (auch als SUE). Diese Endpunkte wurden vom G-BA im Beratungsgespräch gewünscht und daher z.T. retrospektiv auf Basis der SOC und PT ausgewertet. Die Patientenrelevanz dieser Endpunkte wird ebenfalls als vom G-BA anerkannt beurteilt und hier nicht gesondert begründet.

Beleglage

Bei der Beurteilung der Beleglage liegen vom IQWiG für die Ableitung eines Belegs für einen Zusatznutzen fest definierte Anforderungen vor [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWIG) 2013a]:

Für die Untersuchung zur Regulierung des Phosphatspiegels bei Dialyse-pflichtigen Patienten liegen zwei Studien und drei verschiedene Auswertungen vor, womit die allgemeine Voraussetzung für einen Beleg gegeben wäre. Die Auswertungen der beiden Studien PA-CL-03A und PA-CL-05A weisen bei niedrigem Verzerrungspotential auf Studienebene eine hohe Ergebnissicherheit auf. Die gepoolte Auswertung der Studie PA-CL-05A/B hat bei hohem Verzerrungspotential auf Studienebene nur eine niedrige Ergebnissicherheit.

Somit kann für statistisch signifikante Effekte bei einer Studie mit hohem Verzerrungspotential maximal ein „Anhaltspunkt“ für einen Zusatznutzen abgeleitet werden, bei Vorliegen gleichgerichteter statistisch signifikanter Effekte aus je einer Studie mit hohem bzw. niedrigem

Verzerrungspotential maximal ein „Hinweis“. Die Ableitung eines „Belegs“ – d. h. gleichgerichtete statistisch signifikante Effekte aus zwei klinischen Studien mit niedrigem Verzerrungspotential / hoher Ergebnissicherheit ist bei der hier vorliegenden Konstellation aus Studienzahl und Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene nicht möglich.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.1.1 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.

Tabelle 4-474: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus den RCTs PA-CL-03A, PA-CL-05A und PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel auf Ebene der **Teilpopulation (A2)**

	PA-CL-03A PA21 vs. Sevelamer HCl **RR [95 % KI]** **RRi [95 % KI]** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit der Aussage**	**PA-CL-05A PA21 vs. Sevelamerkarbonat** **RR [95 % KI]** **RRi [95 % KI]** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit der Aussage**	**PA-CL-05A/05B PA21 vs. Sevelamerkarbonat** **RR [95 % KI]** **RRi [95 % KI]** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit der Aussage**	**Ableitung des Ausmaßes**
Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie[a], FAS	RR = 0,821 [0,167; 4,042] p = 0,808	RR = 2,971 [1,045; 8,444] RRi = 0,337 [0,118; 0,957] p = 0,041	RR = 1,479 [0,708; 3,086] p = 0,297	Zielgrößenkategorie: Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folge-komplikationen) und Nebenwirkungen: Schaden, Ausmaß nicht quantifizierbar
Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie[a], SAF	0,878 [0,177; 4,368] p = 0,874	RR = 2,921 [1,028; 8,305] RRi = 0,342 [0,120; 0,973] p = 0,044	RR = 1,454 [0,697; 3,035] p = 0,319	Zielgrößenkategorie: Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folge-komplikationen) und Nebenwirkungen: Schaden, Ausmaß nicht quantifizierbar
Tablettenlast („pill burden“)	SMD: 0,788[g] 95 % KI: [0,181; 1,395] p = 0,010	SMD:-2,680 95 % KI [-2,881; -2,479] p < 0,001	SMD: -2,567 95 %KI [-2,765, -2,369] p < 0,001	Zielgrößenkategorie: Lebensqualität: Zusatznutzen, Ausmaß nicht quantifizierbar
Patienten mit UE	RR = 0,998 [0,641; 1,553] p = 0,992	RR = 1,084 [1,007; 1,165] RRi = 0,923 [0,858; 0,993] p = 0,031	RR = 1,020 [0,970; 1,073] p = 0,433	Zielgrößenkategorie: Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folge-komplikationen) und Nebenwirkungen. Schaden, Ausmaß nicht quantifizierbar
Patienten mit Therapie-abbruch wegen UE	RR = 0,878 [0,350; 2,202] p = 0,782	RR = 2,688 [1,615; 4,473] RRi = 0,372 [0,224; 0,619] p<0,001	RR = 2,060 [1,395; 3,043] RRi = 0,485 [0,329; 0,717] p < 0,001	Zielgrößenkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folge-komplikationen) und Nebenwirkungen: Schaden, Ausmaß beträchtlich

	PA-CL-03A PA21 vs. Sevelamer HCl **RR [95 % KI]** **RRi [95 % KI]** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit der Aussage**	**PA-CL-05A PA21 vs. Sevelamerkarbonat** **RR [95 % KI]** **RRi [95 % KI]** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit der Aussage**	**PA-CL-05A/05B PA21 vs. Sevelamerkarbonat** **RR [95 % KI]** **RRi [95 % KI]** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit der Aussage**	**Ableitung des Ausmaßes**
Milde UE	RR = 1,317 [0,629; 2,759] p = 0,465	RR = 1,174 [0,965; 1,429] p = 0,110	RR = 1,265 [1,017; 1,574] RRi = 0,791 [0,635; 0,983] p = 0,035	Zielgrößenkategorie: Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen. Schaden, nicht quantifizierbar
Patienten mit Hyperphosphatämie[b]	RR = 0,878 [0,085; 9,075] p = 0,913	RR = 1,523 [1,017; 2,282] RRi = 0,656 [0,438; 0,983] p = 0,041	RR = 1,246 [0,904; 1,719] 0,179	Zielgrößenkategorie: Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen. Schaden, Ausmaß nicht quantifizierbar
Patienten mit Hyperphosphatämie[c]	RR = 0,878 [0,085; 9,075] p = 0,913	RR = 1,417 [1,182; 1,700] RRi = 0,706 [0,588; 0,846] p<0,001	RR = 1,373 [1,153; 1,636] RRi = 0,728 [0,611; 0,867] p < 0,001	Zielgrößenkategorie: Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen. Schaden, Ausmaß gering
Patienten mit Hypokalzämie[d]	RR = 0,878 [0,177; 4,368] p = 0,874	RR = 0,710 [0,514; 0,982] p = 0,039	RR = 0,751 [0,566; 0,996] p = 0,047	Zielgrößenkategorie: Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen. Zusatznutzen, Ausmaß nicht quantifizierbar
Patienten mit Hyperparathyreoidismus[e]	n.a.	RR = 0,907 [0,515; 1,597] p = 0,736	RR = 0,575 [0,388; 0,854] p = 0,006	Zielgrößenkategorie: Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen. Zusatznutzen, Ausmaß gering

	PA-CL-03A PA21 vs. Sevelamer HCl **RR [95 % KI]** **RRi [95 % KI]** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit der Aussage**	**PA-CL-05A PA21 vs. Sevelamerkarbonat** **RR [95 % KI]** **RRi [95 % KI]** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit der Aussage**	**PA-CL-05A/05B PA21 vs. Sevelamerkarbonat** **RR [95 % KI]** **RRi [95 % KI]** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit der Aussage**	**Ableitung des Ausmaßes**
Patienten mit Hyperparathyreoidismus[f]	n.a.	RR = 1,080 [0,887; 1,315] p = 0,442	RR = 0,824 [0,704; 0,965] p = 0,017	Zielgrößenkategorie: Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen. Zusatznutzen, Ausmaß nicht quantifizierbar
Patienten mit milder Diarrhö	n.a.	RR = 3,056 [1,739; 5,372] RRi = 0,327 [0,186; 0,575] p < 0,001	RR = 2,267 [1,435; 3,582] RRi = 0,441 [0,279; 0,697] p < 0,001	Zielgrößenkategorie: Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen. Schaden, Ausmaß beträchtlich
Patienten mit Übelkeit	RR = 0,439 [0,029; 6,637] p = 0,552	RR = 0,524 [0,336; 0,818] p = 0,004	RR = 0,547 [0,371; 0,807] p = 0,002	Zielgrößenkategorie: Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen. Zusatznutzen, Ausmaß gering
Patienten mit Erbrechen	RR = 0,439 [0,029; 6,637] p = 0,552	RR = 0,686 [0,362; 1,299] p = 0,247	RR = 0,580 [0,350; 0,960] p = 0,034	Zielgrößenkategorie: Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen. Zusatznutzen, Ausmaß nicht quantifizierbar
Patienten mit verringertem Appetit	n.a.	RR = 0,467 [0,177; 1,231] p = 0,124	RR = 0,390 [0,171; 0,889] p = 0,025	Zielgrößenkategorie: Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen.

	PA-CL-03A PA21 vs. Sevelamer HCl **RR [95 % KI]** **RRi [95 % KI]** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit der Aussage**	**PA-CL-05A PA21 vs. Sevelamerkarbonat** **RR [95 % KI]** **RRi [95 % KI]** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit der Aussage**	**PA-CL-05A/05B PA21 vs. Sevelamerkarbonat** **RR [95 % KI]** **RRi [95 % KI]** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit der Aussage**	**Ableitung des Ausmaßes**
				Zusatznutzen, Ausmaß gering
Patienten mit Obstipation	n.a.	RR = 0,541 [0,298; 0,981] p = 0,043	RR = 0,595 [0,347; 1,019] p = 0,058	Zielgrößenkategorie: Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen. Zusatznutzen, Ausmaß nicht quantifizierbar
Patienten mit Anämie	n.a.	RR = 0,467 [0,238; 0,919] p = 0,028	RR = 0,382 [0,235; 0,622] p < 0,001	Zielgrößenkategorie: Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen. Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich /
Patienten mit Anämie (SUE)	n.a.	RR = 0,312 [0,052; 1,853] p = 0,200	RR = 0,156 [0,032; 0,767] p = 0,022	Zielgrößenkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich

	PA-CL-03A PA21 vs. Sevelamer HCl RR [95 % KI] RRi [95 % KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage	PA-CL-05A PA21 vs. Sevelamerkarbonat RR [95 % KI] RRi [95 % KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage	PA-CL-05A/05B PA21 vs. Sevelamerkarbonat RR [95 % KI] RRi [95 % KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage	Ableitung des Ausmaßes

RRi: Berechnung mit umgedrehter Effektrichtung, um Anwendung der Schwellenwerte für das Ausmaß des Zusatznutzens zu ermöglichen: Verhältnisse wurden auf das „Gegenereignis“ umgerechnet.

a: Hyperkalzämie: Serumkalziumspiegel während der Behandlungszeit > 2,5 mmol / L (> 10,0 mg / dL) in der Studie 03A und > 2,7 mmol / L in der Studie 05A und 05A/05B.

b: Basierend auf Preferred Terms.

c: Hyperphosphatämie basierend auf Laborkriterien während der Behandlungszeit bzw. zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen Studienbeginn und Studienende

- Schwellenwert > 2,75 mmol / L (> 8,5 mg / dL) (PA-CL-03A, PA-CL-05A/05B)

d: Eine Hypokalzämie wurde anhand von Laborwerten diagnostiziert, wenn der Serumkalziumspiegel bei („total serum calcium“) < 1,9 mmol / L oder < 7,6 mg / dL lag.

e: Die Auswertung auf Basis von PTs erfolgte anhand folgender präspezifizierten MedDRA-Begriffen:

- Hyperparathyroidism
- Hyperparathyroidism secondary
- Blood parathyroid hormone increased

f: Ein Hyperparathyreoidismus lag vor, wenn der iPTH Spiegel während irgendeines Zeitpunkts von Beginn der Studie bis zum Studienende 600 ng / L überschritt.

g: Studie PA-CL-03A ist im Bezug auf diesen Endpunkt nicht relevant, da in der Studie eine nicht zulassungskonforme, niedrigere Dosierung von Sucroferric Oxyhydroxid verwendet wurde.

FAS = Full Analysis Set

KI = Konfidenzintervall

vs. = versus

SAF = Safety Analysis Set

SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Für alle Endpunkte, die in der Aufzählung in Tabelle 4-474 nicht enthalten sind, wurden in keiner der eingeschlossenen Studien und Auswertungen signifikante Unterschiede beobachtet.

Für die Ableitung des Zusatznutzens wurde auf der Basis des Schemas, das vom IQWiG [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWIG) 2013a] veröffentlich wurde, im ersten Schritt für jeden Endpunkt die Kategorie des Schweregrads festgelegt. Anschließend wurde auf Basis der Ergebnisdaten die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens pro Endpunkt ermittelt:

PA-CL-03A war eine Dosisfindungsstudie der Phase II. Die Aussagekraft dieser Studie wurde aufgrund der verwendeten nicht zulassungskonformen fixen Dosierungen im Vergleich zur vorgesehenen Titration auf die individuelle erforderliche Dosis, trotz eines geringen Verzerrungspotentials der Studie, als gering beurteilt: Zwar wurden für die Analyse nur die drei Therapiearme mit zulassungskonformer Dosis gepoolt, jedoch verbleibt das Problem der fixen anstelle der zulassungskonform individuell titrierten Dosierung. Damit wird die qualitative Aussagesicherheit dieser Studie für die Beurteilung des Zusatznutzens / Schadens als gering beurteilt. Insofern ergibt sich bei signifikanten Unterschieden zwischen den Therapiearmen für die Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens / Schadens bei Ableitungen auf Basis der Studie PA-CL-03A eine Abstufung der maximal möglichen Aussagesicherheit „Hinweis“ auf „Anhaltspunkt“.

Eine Besonderheit bei der Interpretation der Ergebnisse aus der zweiten Studie PA-CL-05A/B besteht durch die zwei verschiedenen Auswertungen: Das Verzerrungspotential für den ersten Teil der Studie (PA-CL-05A) wurde als randomisierte, kontrollierte Studie mit niedrig bewertet. Ein Teil der Patienten aus (PA-CL-05A) setzte die Studie im zweiten Teil (PA-CL-05B) fort. Sowohl Patienten aus dem ersten Teil (05A) wie auch aus dem 2. Teil (05B) gingen in die gemeinsame Auswertung PA-CL-05A/05B ein. Doch lagen deutliche Unterschiede in der Anzahl der teilnehmenden Patienten zwischen den Behandlungsarmen vor, so dass das Verzerrungspotential für diese gepoolte Auswertung als hoch bewertet wurde.

Dadurch ergibt sich für alle Ableitungen eines Zusatznutzens / Schadens aus Daten der Studien PA-CL-03A und PA-CL-05A/B maximal eine Aussagesicherheit der Kategorie „Anhaltspunkt“, für Daten aus der Studie PA-CL-05A maximal ein „Hinweis“. Zeigen zwei Studien bzw. 3 Auswertungen den gleichen Trend für einen Endpunkt an, wurde die Beleglage ebenfalls maximal als „Hinweis“ eingeordnet, da die Aussagesicherheit durch das hohe Verzerrungspotential der Studie PA-CL-05A/05B und die geringe Aussagesicherheit der Studie PA-CL-03A (fixe Dosierung) insgesamt nicht kompensiert werden kann.

Neben der Festlegung dieser Eckpunkte zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß des Zusatznutzens sowie zur Beleglage, wurden die jeweiligen Beobachtungen qualitativ eingeordnet. Liegt z. B. ein signifikanter Unterschied für die Tablettenlast vor, wurden auch die Ergebnisse zur Compliance in die Überlegungen einbezogen.

Signifikante Unterschiede zwischen der Verumgruppe und der Vergleichstherapie zeigen sich vor allem in einer der beiden berücksichtigten Studien, für die zwei Auswertungen vorliegen:

PA-CL-05A und die zusammengefasste Analyse PA-CL-05A/05B. In der Studie PA-CL-03A war nur für die Tablettenlast ein signifikanter Unterschied festzustellen. Dieses Ergebnis ist jedoch aufgrund der in dieser Phase II Studie verwendeten Tablette von niedrigerer, nicht zulassungskonformer Dosierstärke nicht aussagekräftig im Bezug auf diese Nutzenbewertung..

Für folgende Endpunkte wurde **in der Teilpopulation A2** ein signifikanter Unterschied mit jeweils unterschiedlichem **Ausmaß des Zusatznutzens** beobachtet.[28]

Erheblich:

- keine

Beträchtlich:

- Patienten mit Anämie (SUE) (Zielgrößenkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität): Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich.

  Eine Anämie, die als SUE eingeordnet wird, ist ein klinisch bedeutsames Ereignis. Die Daten stimmen in der Tendenz mit den Ergebnissen zur Anämie überein, so dass hier der Trend zu einem beträchtlichen Zusatznutzen mit der Beleglage „Anhaltspunkt“ bestätigt wird.

- Patienten mit Anämie (Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen) Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich.

  Die Ergebnisse zur Anämie aus dem 1. Teil der Studie zeigen zunächst nur einen „nicht quantifizierbaren“ Vorteil, der sich in der Verlängerung der Studie dann in einem beträchtlichen Zusatznutzen manifestiert. Insgesamt wird dies als Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen eingeordnet.

Gering:

- Patienten mit Hyperparathyreoidismus[29] (Zielgrößenkategorie: Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen): Zusatznutzen, Ausmaß gering.

  Ein Hyperparathyreoidismus ist in der Regel mit einer Hyperkalzämie verbunden. Für verschiedenen Operationalisierungen der Hyperkalzämie sowie den Phosphatspiegel

[28] Nicht signifikante Unterschiede werden nur zur Interpretation herangezogen, aber nicht nochmals vollständig aufgeführt.

[29] Die Auswertung auf Basis von PTs erfolgte anhand folgender präspezifizierten MedDRA-Begriffen:
- Hyperparathyroidism
- Hyperparathyroidism secondary
- Blood parathyroid hormone increased

lagen signifikante Unterschiede zwischen den beiden Therapiearmen mit gegenläufiger Tendenz bzgl. Nutzen bzw. Schaden verschiedenen Ausmaßes für die Gruppe unter Sucroferric Oxyhydroxide im Vergleich zu Sevelamer vor: Vorteil für Sucroferric Oxyhydroxide bzgl. Hypokalzämie, geringer Schaden bzgl. Hyperphosphatämie, nicht quantifizierbarer Schaden bzgl. der verschiedenen Operationalisierungen der Hyperkalzämie. Klinische Ereignisse, die im Zusammenhang mit diesen Laborveränderungen zu erwarten wären (z.B. vaskuläre Störungen), wurden mit nicht signifikantem Unterschied zwischen den Therapiearmen beobachtet. Der Nutzen bzgl. des Hyperparathyreoidismus (Ausmaß gering; Beleglage „Anhaltspunkt“) wird durch die Ergebnisse der anderen Endpunkte bestätigt.

- Patienten mit Übelkeit (Zielgrößenkategorie: Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen): Zusatznutzen, Ausmaß gering.

- Patienten mit verringertem Appetit (Zielgrößenkategorie: Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen): Zusatznutzen, Ausmaß gering.

  Für die patientenrelevanten Endpunkt „Übelkeit“ und „verringertem Appetit“ wurde je ein geringer Zusatznutzen gesehen, mit Beleglage „Hinweis“ bzw. „Anhaltspunkt“.

Nicht quantifizierbar (der obere Wert des KI übersteigt die Schwelle von 0,9 in der niedrigsten Kategorie eines möglichen Zusatznutzens oder Operationalisierung als kontinuierlicher Messwert):

- Hyperparathyreoidismus[30]: (Zielgrößenkategorie (Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen): Anhaltspunkt für einen nicht nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

- Patienten mit Hypokalzämie[31] (Zielgrößenkategorie: Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen): Zusatznutzen (Hinweis), Ausmaß nicht quantifizierbar.

- Tablettenlast („pill burden“): Zielgrößenkategorie: Lebensqualität) Zusatznutzen, Ausmaß nicht quantifizierbar.

  Die Tablettenlast gilt bei chronisch kranken Dialysepatienten als wichtiger Parameter der Lebensqualität. Da die Compliance in den Studien PA-CL-05A und PA-CL-05A/05B nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsarmen war, wird davon ausgegangen, dass die Menge der eingenommenen Tabletten in den Studien

[30] Ein Hyperparathyreoidismus lag vor, wenn der iPTH Spiegel während irgendeines Zeitpunkts von Beginn der Studie bis zum Studienende 600 ng / L überschritt.
[31] Operationalisierung auf der Basis von Laborwerten.

vorwiegend durch die Laborwerte der Patienten beeinflusst war und die tatsächlich eingenommene Tablettenmenge nicht durch eine verminderte Compliance verzerrt war. Studie PA-CL-03A ist im Bezug auf diesen Endpunkt nicht relevant, da in der Studie eine nicht der gegenwärtige Zulassung entsprechende, niedrigere Dosierung von Sucroferric Oxyhydroxid verwendet wurde. Der beobachtete Zusatznutzen bzgl. der Tablettenlast trat in beiden Auswertungen der Studie PA-CL-05A/05N auf, so dass sich für die Beleglage ein Hinweis ergibt. Der Zusatznutzen ist jedoch nicht quantifizierbar, da die Operationalisierung auf einem kontinuierlichen Parameter basiert.

- Patienten mit Erbrechen (Zielgrößenkategorie: Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen.): Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

- Patienten mit Obstipation (Zielgrößenkategorie: Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen.): Zusatznutzen (Hinweis), Ausmaß nicht quantifizierbar.

Für folgende Endpunkte wurde **in der Teilpopulation A2** ein signifikanter Unterschied mit jeweils unterschiedlichem **Ausmaß des Schadens** beobachtet:

Erheblich:

- keine

Beträchtlich:

- Patienten mit Therapieabbruch wegen UE (Zielgrößenkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen): Schaden, Ausmaß beträchtlich.

  Ein Therapieabbruch wurde als „nicht schwerwiegend“ beurteilt, da weitere, alternative Therapieoptionen zur Verfügung stehen, wenn eine Therapie beendet wird. Zudem wurde diese Kategorisierung bereits durch den G-BA bei der Bewertung von Colestilan anerkannt. Es besteht somit ein Hinweis auf einen beträchtlichen Schaden für Sucroferric Oxyhydroxide im Vergleich zu Sevelamerkarbonat.

- Patienten mit milder Diarrhö (Zielgrößenkategorie: Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen)) Schaden (Hinweis): Ausmaß beträchtlich (05A, 05A/05B).

Gering:

- Patienten mit Hyperphosphatämie[32] (Zielgrößenkategorie: Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen): Schaden, Ausmaß gering.

Nicht quantifizierbar (der obere Wert des KI übersteigt die Schwelle von 0,9 in der niedrigsten Kategorie eines möglichen Zusatznutzens):

- Patienten mit Hyperphosphatämie[33] (Zielgrößenkategorie: Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen): Schaden (Hinweis), Ausmaß nicht quantifizierbar.

- Patienten mit UE (Zielgrößenkategorie: Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen): Schaden, Ausmaß nicht quantifizierbar.

- Milde UE (Zielgrößenkategorie: Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen): Schaden, nicht quantifizierbar .

  UE und milde UE treten mit relativ hoher Wahrscheinlichkeit bei Dialysepatienten auf – der nicht quantifizierbare Schaden für Sucroferric Oxyhydroxide im Vergleich zu Sevelamer trat jeweils nur in einem der beiden Teile der Studie 05A/05B auf, so dass sich hier eine Beleglage mit einem Hinweis, bzw. Anhaltspunkt ergibt.

- Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie[34], FAS (Zielgrößenkategorie: Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen): Schaden, Ausmaß nicht quantifizierbar (05A)

  Siehe Hyperparathreoidismus (oberhalb).

- Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie[35], SAF (Zielgrößenkategorie: Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen) Schaden, Ausmaß nicht quantifizierbar (05A)

  Siehe Hyperparathreoidismus (oberhalb).

Für alle anderen Endpunkte wurde in der Teilpopulation A2 kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet.

[32] Hyperphosphatämie basierend auf Laborkriterien zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen Studienbeginn und Studienende.
[33] Hyperphosphatämie basierend auf PTs.
[34] Hyperkalzämie basierend auf Laborkriterien während der Behandlungszeit, FAS
[35] Hyperkalzämie basierend auf Laborkriterien während der Behandlungszeit, SAF

Vorteile für die Behandlung mit Sucroferric Oxyhydroxide wurden für verschiedene Endpunkte beobachtet: Ein beträchtlicher Zusatznutzen konnte in der Studie PA-CL-05A/05B für den Endpunkt „Patienten mit Anämie (SUE)“ festgestellt werden. Für Anämien jeden Schweregrades wurde ein beträchtlicher Zusatznutzen über beide Auswertungen dieser Studie (PA-CL-05A; PA-CL-05A/05B) festgestellt. Ein Zusatznutzen wurde ebenfalls (Ausmass „gering“) für den Endpunkt „Patienten mit Hyperparathyreoidismus[36]“ beobachtet - eine Tendenz, die sich auch bei der zweiten Operationalisierung dieses Endpunkts für Patienten mit Hyperparathyreoidismus[37] (Zusatznutzen „nicht quantifizierbar“) findet.

Für die patientenrelevanten Endpunkt „Übelkeit“ und „verringerter Appetit“ wurde jeweils ein geringer Zusatznutzen gesehen, mit Beleglage „Hinweis“ bzw. „Anhaltspunkt“. Ebenfalls konnte ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen für die Patienten mit Hypokalzämie (Hinweis) beobachtet werden.

Ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen (da als kontinuierlicher Parameter operationalisiert) für Sucroferric Oxyhydroxide im Vergleich zu Sevelamerkarbonat ergab sich für die Tablettenlast („pill burden“) (Hinweis) Die Tablettenlast gilt bei diesen chronisch kranken Patienten als besonders wichtiger Parameter der Lebensqualität und ein Vorteil in diesem Bereich von hohem Nutzen. Daneben wurden auch signifikante, nicht quantifizierbare Zusatznutzen für Patienten mit Erbrechen (Anhaltspunkt) und Patienten mit Obstipation (Hinweis) beobachtet.

Diesem Zusatznutzen stehen verschiedene Endpunkte gegenüber, für die ein potentieller Schaden gesehen wurde:

Ein beträchtlicher Schaden zeigte sich beim Endpunkt „Patienten mit Therapieabbruch wegen UE“ sowie bei „Patienten mit milder Diarrhö“ (jeweils Hinweis).

Eine Diarrhö (u.a. auch „weicher“ oder „loser“ Stuhlgang) wurde unter Sucroferric Oxyhydroxide signifikant häufiger als unter der Vergleichstherapie beobachtet. In den meisten Fällen war die Diarrhö nur vorübergehender Natur ([Vifor Pharma 2013]

Tabelle 4-99). Bei 25,7 % (PA21) bzw. bei 17,5 % (Sevelamer) der behandelten Patienten der Gesamtpopulation trat die Diarrhö während der ersten sieben Tage nach Behandlungsbeginn auf. Patienten, bei denen Diarrhö frühzeitig nach Behandlungsbeginn auftrat erholten sich während der Behandlung. 40 der insgesamt 43 PA21 Patienten (93,0 %), die während der ersten sieben Tage nach Behandlungsbeginn von Diarrhö berichteten erholten sich oder es trat eine Verbesserung der Diarrhö ein. Keiner der Sucroferric Oxyhydroxide-Patienten berichtete dabei eine Verschlechterung der Diarrhö. Da die Teilpopulation A2 die Mehrheit der Patientn der Gesamtpopulation umfasste, ist anzunehmen, dass diese Ergebnisse auch auf die Teilpopulation A2 zu übertragen sind.

[36] Eine Hyperparathyreoidismus basierend auf PTs
[37] Ein Hyperparathyreoidismus lag vor, wenn der iPTH Spiegel während irgendeines Zeitpunkts von Beginn der Studie bis zum Studienende 600 ng / L überschritt.

Für den Endpunkt „Patienten mit Hyperphosphatämie“ wurde in den verschiedenen Operationalisierungen (nach PTs, bzw. nach Laborwerten) ein Schaden beobachtet, das Ausmaß war „nicht quantifizierbar“ (Hinweis) bzw. „gering“ (Hinweis). Ein Schaden mit nicht quantifizierbarem Ausmaß wurde für die Endpunkte „Patienten mit UE bzw. mit mildem UE“ (Anhaltspunkt) sowie für „Patienten mit Hyperkalzämie (Auswertung nach Laborkriterien)gesehen. (Hinweis)

Ein homogener Trend eines subgruppenbildenden Merkmals über alle Endpunkte hinweg lässt sich auch aus den Subgruppenanalysen für die Teilpopulation A2 nicht ablesen.

Betrachtet man beide Populationen (Gesamt- und Teilpopulation A2) über PA-CL-05A und PA-CL-05A/B hinweg, so lässt sich bzgl. der Patienten mit Therapieabbrüchen aufgrund UE ein Einfluss zusätzlicher Therapien vermuten: „Patienten mit Begleitmedikation (Gesamtpopulation) bzw. „Vorbehandlung mit Sevelamer“ (Teilpopulation A2).

Betreffend Geschlecht zeigt sich eine Tendenz dazu, dass die Ergebnisse für die Gesamt- bzw. Teilpopulation A2 konsistent mit den Ergebnissen für die weiblichen Patienten sind: Dies betrifft in der Gesamtpopulation die Endpunkte „Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie“ und „Patienten mit Hyperphosphatämie“ (jeweils kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen und bei der Subgruppe weiblicher Patienten aber ein Nachteil für mit Sucroferric Oxyhydroxide behandelte männliche Patienten) sowie in der Teilpopulation A2 den Endpunkt „Patienten mit Hyperparathyreoidismus“ (signifikanter Vorteil für Sucroferric Oxyhydroxide zwischen den Behandlungsarmen und in der Subgruppe weiblicher Patienten aber kein Unterschied in der Subgruppe männlicher Patienten). Auch hier fehlt es aber an einer ausreichenden Homogenität betreffend einzelner Subgruppenmerkmale über die Erhebungszeitpunkte, Populationen und Endpunkte hinweg, um daraus eine bewertungsrelevante Segmentierung der Patienten ableiten zu können.

Die verfügbaren Daten geben keinen Grund zur Annahme, dass sich die Studienergebnisse der Gesamtpopulation und der Teilpopulation A2 nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragen lassen.

Unter Berücksichtigung dieser Einschränkungen ergibt sich für Sucroferric Oxyhydroxide ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen auf Ebene der Teilpopulation A2.

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 4.1.1 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 4-475: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialyse oder Peritonealdialyse zur Kontrolle des Phosphatspiegels mit Kontraindikationen gegen kalziumbasierte Phosphatbinder (TEILPOPULATION A2).	Beträchtlich

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 0) 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 2005[38], Molenberghs 2010[39]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[40]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[41]) 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

[38] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[39] *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.*
[40] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*
[41] *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.

4.5.4.1 Hintergrund und Fragestellung

Die chronische Niereninsuffizienz (CKD) ist durch abnorme Veränderungen der Nierenstruktur oder der Nierenfunktion charakterisiert, die seit mindestens drei Monaten bestehen und mit gesundheitlichen Beeinträchtigungen verbunden ist (Abbildung 6)

Criteria for CKD (either of the following present for >3 months)

Markers of kidney damage (one or more)	Albuminuria (AER ≥30 mg/24 hours; ACR ≥30 mg/g [≥3 mg/mmol]) Urine sediment abnormalities Electrolyte and other abnormalities due to tubular disorders Abnormalities detected by histology Structural abnormalities detected by imaging History of kidney transplantation
Decreased GFR	GFR <60 ml/min/1.73 m^2 (GFR categories G3a–G5)

Abbreviations: CKD, chronic kidney disease; GFR, glomerular filtration rate.

Abbildung 6: Definition der chronischen Niereninsuffizienz [KDIGO 2013]

Die Nierenfunktion wird anhand der glomerulären Filtrationsrate (GFR) gemessen. Diese dient auch als Basis zur Unterscheidung von fünf Krankheitsstadien (Abbildung 7):

Abbildung 7

GFR categories in CKD

GFR category	GFR (ml/min/1.73 m^2)	Terms
G1	≥90	Normal or high
G2	60–89	Mildly decreased*
G3a	45–59	Mildly to moderately decreased
G3b	30–44	Moderately to severely decreased
G4	15–29	Severely decreased
G5	<15	Kidney failure

Abbreviations: CKD, chronic kidney disease; GFR, glomerular filtration rate.
*Relative to young adult level
In the absence of evidence of kidney damage, neither GFR category G1 nor G2 fulfill the criteria for CKD.

Abbildung 7: Krankheitsstadien der CKD [KDIGO 2013]

In Folge einer CKD können verschiedene Komplikationen auftreten, wie z. B. Hypertonie, kardiovaskuläre Erkrankung (CVD), Anämie, sekundärer Hyperparathyreoidismus (SHPT), sowie Knochenveränderungen (Mineral and Bone Disorder, CKD-MBD). [KDIGO 2013]

Eine CKD–MBD wird definiert als eine systemische Störung des Mineralstoff- und Knochenhaushalts aufgrund einer CKD, die durch eines oder mehrere der folgenden Merkmale charakterisiert ist [KDIGO 2009]:

- Anomalien im Kalzium- , Phosphat-, Vitamin D- oder PTH-Stoffwechsel
- Anomalien bei der Knochenerneuerung, der Mineralisierung, des Volumens, des Wachstums und der Knochenstabilität.

Hyperphosphatämie ist eine wesentliche, unausweichliche klinische Folgeerscheinung bei fortgeschrittenen Stadien der CKD [KDIGO 2009]. Sie wird unterschiedlich definiert: Legt man als Schwellenwert einen Serumphosphatspiegel ≥ 4,5 mg / dL zugrunde, tritt sie bei 23 % aller CKD Patienten mit einer GRF von < 30 ml / min 1,73 m^2 auf (Tabelle 4-476).

Tabelle 4-476: Prävalenz verschiedener CKD Komplikationen [KDIGO 2013]

Complication	GFR category (ml/min/1.73 m^2)					Reference
	≥ 90	60–89	45–59	30–44	<30	
Anemia[1]	4.0%	4.7%	12.3%	22.7%	51.5%	366
Hypertension[2]	18.3%	41.0%	71.8%	78.3%	82.1%	366
25(OH) Vit D deficiency[3]	14.1%	9.1%	10.7%		27.2%	367
Acidosis[4]	11.2%	8.4%	9.4%	18.1%	31.5%	366
Hyperphosphatemia[5]	7.2%	7.4%	9.2%	9.3%	23.0%	366
Hypoalbuminemia[6]	1.0%	1.3%	2.8%	9.0%	7.5%	366
Hyperparathyroidism[7]	5.5%	9.4%	23.0%	44.0%	72.5%	366

Abbreviations: CKD, chronic kidney disease; GFR, glomerular filtration rate.
*Note that modification of prevalence according to albuminuria categories data is not yet available to inform this table adequately, though there are limited data to suggest increasing prevalence of hypoalbuminemia, hypertension, anemia, and acidosis as albuminuria category increases
[1]Defined as hemoglobin levels <12 g/dl (120 g/l) for women; <13.5 g/dl (135 g/l) for men
[2]Defined as a systolic blood pressure ≥140 mm Hg, diastolic blood pressure ≥90 mm Hg, or self-reported use of antihypertensive medication
[3]Less than 15 ng/ml (37 nmol/l) (as defined in Study for the Evaluation of Early Kidney disease [SEEK])
[4]Defined as serum bicarbonate less than 21 mEq/l
[5]Defined as serum phosphate ≥4.5 mg/dl (≥1.5 mmol/l)
[6]Defined as serum albumin less than 3.5 g/dl (35 g/l)
[7]Defined as PTH levels ≥70 pg/ml; (≥7.4 pmol/l)

Epidemiologische Daten zeigen, dass nicht nur die CKD, sondern auch die Hyperphosphatämie selbst einen wichtigen Risikofaktor für die Entwicklung eines sekundären Parathyreoidismus sowie kardiovaskulärer Erkrankungen darstellt. [KDIGO 2009] Experimentelle Daten deuten außerdem auf einen direkten kausalen Zusammenhang zwischen dem Phosphatspiegel und mehreren Komponenten der CKD-MBD hin, wie z. B. sekundärem Parathyreoidismus, Knochenabnormalitäten, Calcitriol-Mangel und Kalkablagerungen außerhalb des Skeletts. [KDIGO 2009]

Phosphatspiegel sowie Kalzium- und PTH-Spiegel stellen essentielle Parameter dar, anhand derer der Verlauf der Erkrankung CKD-MBD gemessen wird- wie auch aus den Leitlinienempfehlungen deutlich wird (Tabelle 4-477). Diese Parameter stehen außerdem in Abhängigkeit zueinander, so dass z. B. für bestimmte Kombinationen des Phosphat-, Kalzium- und PTH-Spiegels ein erhöhtes Mortalitätsrisiko besteht. [KDIGO 2009, Stevens 2004]

Tabelle 4-477: Leitlinienempfehlungen zu überwachender Parameter

Parameter	**KDIGO CKD-MBD 2009** [KDIGO 2009]	**KDIGO CKD 2012** [KDIGO 2013]	**NICE 2013**[42] [National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2013]	**UK Renal Association 2010** [UK Renal Association 2010a]
Phosphat	X	X	X	X
Kalzium	X	X	X	X
PTH	X	X	X	X
Alkaliphosphatase	X	X		X
Calcidiol				X

(„X“ = Empfehlung vorhanden)

Vor dem Hintergrund der Erstellung eines AMNOG Dossiers für Sucroferric Oxyhydroxide stellt sich die Frage, ob diese Parameter durch das IQWiG, bzw. den G-BA als patientenrelevante Endpunkte anerkannt werden. In diesem Zusammenhang sind zwei Fragestellungen relevant:

Welche Detailempfehlungen werden in evidenzbasierten Leitlinien hinsichtlich des Phosphat-, des Kalzium- und des PTH-Spiegels im Detail abgeben?

Welche Evidenzlage liegt zur Assoziation einer Änderung der Phosphat-, Kalzium- sowie PTH-Spiegel und dem Mortalitätsrisiko bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz vor?

Um diese Fragen zu beantworten wurde eine systematische Literaturrecherche in den Leitlinien und in den Literaturdatenbanken (Medline und Cochrane Library) durchgeführt.

[42] Die NICE 2013 Leitlinie enthält keine expliziten Angaben hinsichtlich zu überwachender Parameter. Obige Liste enthält die Parameter, anhand derer Leitlinienempfehlungen für unterschiedliche Patientengruppen unterschieden werden.

4.5.4.2 Methodik der systematischen Literaturrecherche

4.5.4.2.1 Leitlinienrecherche

Zunächst wurden die Behandlungsleitlinien herangezogen, die bereits im Rahmen der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) identifiziert und eingeschlossen wurden. Die Methodik der Literatursuche und –selektion ist detailliert in Abschnitt 4.5.4.5.1 beschrieben.

4.5.4.2.2 Literaturrecherche in Literaturdatenbanken

Ergänzend wurde eine systematische Literaturrecherche in Medline und der Cochrane Library durchgeführt, um ggf. weitere klinische Studien sowie systematische Reviews und Metaanalysen zu identifizieren, welche zur Beantwortung der rechercheleitenden Fragestellungen dienen können. Diese Recherche wird in Abschnitt 4.5.4.5.2 detailliert beschrieben.

4.5.4.3 Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche

4.5.4.3.1 Leitlinien

Im Zuge einer Leitlinienrecherche vom 11.-14.03.2013 zur Bestimmung der ZVT wurden insgesamt vier evidenzbasierte Leitlinien identifiziert [KDIGO 2009, KDIGO 2013, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2013, UK Renal Association 2010a]:

NICE 2013. Hyperphosphataemia in chronic kidney disease NICE Clinical Guideline 157: Management of hyperphosphataemia in patients with stage 4 or 5 chronic kidney disease [online] 03.2013. *URL: http: / / guidance nice org uk / CG157 / Guidance*, [Aufgerufen am 21.03.2013]

KDIGO 2013. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International supplements (Official Journal of the International Society of Nephrology)*, 3, (1), 136-150.

UK Renal Association 2010. Clinical Practice Guideline CKD-Mineral and Bone Disorders (CKD-MBD) [online] 12.2010. *URL: http: / / www renal org / Libraries / Guidelines / CKD-Mineral_and_Bone_Disorders_CKD-MBD_-_FINAL_VERSION_-_06_December_2010 sflb ashx*, [Aufgerufen am 14.03.2013]

KDIGO 2009. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney International (Official Journal of the International Society of Nephrology)*, 76, (Suppl 113), Sv-Svi.

In drei der vier eingeschlossenen Leitlinien werden Aussagen zur Assoziation zwischen Änderungen der Phosphat-, dem Kalzium-, sowie PTH-Spiegel und dem Mortalitätsrisiko getroffen (Tabelle 4-478). [KDIGO 2009, KDIGO 2013, UK Renal Association 2010a] Die NICE Leitlinie bietet keine Aussagen hierzu, da der Fokus dieser Leitlinie ausschließlich auf Therapieempfehlungen liegt. [National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2013]

Tabelle 4-478: Übersicht Leitlinienaussagen: Zusammenhang Phosphat- / Kalzium- / PTH-Spiegel und Mortalität

Leitlinie	**Aussage zur Assoziation zwischen**		
	Phosphatspiegel und Mortalität? (ja / nein)	**Kalziumspiegel und Mortalität? (ja / nein)**	**PTH-Spiegel und Mortalität? (ja / nein)**
NICE 2013 [National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2013]	Nein	Nein	Nein
KDIGO CKD 2012 [KDIGO 2013]	Ja	Ja	Ja
UK Renal Association 2010 [UK Renal Association 2010a]	Ja	Ja	Ja

KDIGO CKD-MBD 2009 [KDIGO 2009]	Ja	Ja	Ja

4.5.4.3.2 Literaturdatenbanken

Die systematische Recherche in Medline und der Cochrane Library identifizierte eine systematische Übersichtsarbeit mit Aussagen über die Assoziation zwischen Änderungen von Phosphat- / Kalzium- / PTH-Spiegeln und dem Mortalitätsrisiko. [Palmer 2011]

Die Suche nach Einzelstudien, die nach dem Cutoff-Datum der Literaturrecherche der systematischen Übersichtsarbeit von Palmer (2011) zusätzlich durchgeführt wurde, um Studien zu identifizieren, die nach Palmer (2011) publiziert wurden, identifizierte eine Einzelstudie, die die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllte und eine Aussage zur Assoziation „Phosphatspiegel und Mortalität“ machte. [Jean 2011]

Die systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse von Palmer (2011) hatte das Ziel, die Qualität der Evidenz für einen Zusammenhang zwischen Phosphat-, Kalzium- und PTH-Spiegel und der Gesamtmortalität, der kardiovaskulären Mortalität und nicht-tödlichen kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz zu identifizieren und auszuwerten.

Zur Beantwortung dieser Frage führte Palmer (2011) eine Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE (1948 bis Dezember 2010) und EMBASE (1947 bis Dezember 2010) durch.

Von 8.380 im Rahmen der Literaturrecherche von Palmer (2011) identifizierten Literaturstellen wurden in einem mehrstufigen Ausschlussverfahren 47 relevante Studien identifiziert (Abbildung 8). Davon wurden 14 (n = 109.670) für die metaanalytische Auswertung ausgewählt. Die restlichen 33 wurden ausgeschlossen, da sich in den jeweiligen Publikationen keine ausreichenden Angaben finden ließen, um quantitative Aussagen zur Assoziation zwischen einer Änderung des jeweiligen Parameters und dem Mortalitätsrisiko treffen zu können, die sich für die Evidenzsynthese innerhalb einer Metaanalyse eignen. [Palmer 2011] Bei allen eingeschlossenen Studien handelt es sich um Beobachtungsstudien. Die Mehrheit der eingeschlossenen Studien wurde bei Hämodialysepatienten durchgeführt.

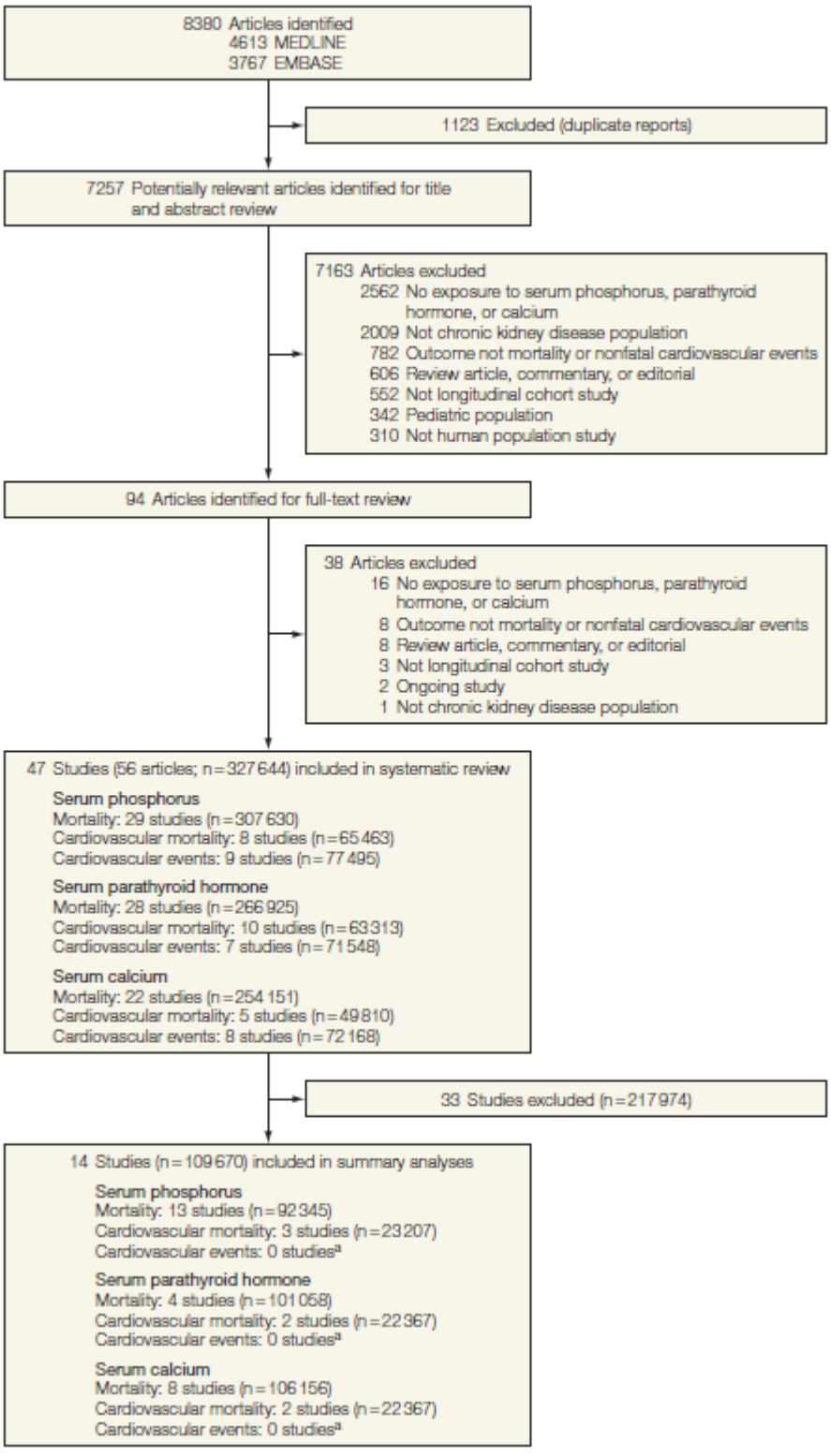
Zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Phosphatspiegelentwicklung und Mortalitätsrisiko standen Palmer 13 Studien zur Verfügung (n = 92.345, siehe Fluss-diagramm, Abbildung 8). 12 dieser 13 Studien wurden in die metaanalystische Auswertung einbezogen, da bei einer Studie starke Hinweise auf Nichtlinearität bezüglich der untersuchten Risiken verschiedener Phosphatspiegelkategorien vorlagen.

Vier Studien standen Palmer zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen PTH-Spiegel und Mortalität zur Verfügung, 8 Studien zur Analyse der Assoziation „Kalziumspiegel und Mortalitätsrisiko“. [Palmer 2011]

Die Einzelstudie, die nach dem Cut-off Datum der Literaturrecherche von Palmer (2011) publiziert wurde, zielte darauf ab, herauszufinden, wie sich die Gabe von verschiedenen Phosphatbindern (Kalziumkarbonat und Sevelamer (HCL)) auf die Mortalität auswirkt. [Jean 2011] Die Untersuchung basiert auf Patienten der französischen „Association Regionale des

Nephrologues Osteodystrophie (ARNOS)“ und beinhaltete eine prospektive Survival-Analyse über 42 Monate. In die Betrachtung gingen 1.347 Hämodialysepatienten der Region Rhone-Alpes ein, die zwischen Juli 2005 und Januar 2009 in 25 Dialysezentren behandelt wurden.

Figure 1. Flow Diagram of the Identification Process for Eligible Studies



[a]Summary estimate not possible due to insufficient data.

Abbildung 8: Flussdiagramm zur systematischen Literaturrecherche [Palmer 2011]

4.5.4.3.3 Ergebnisse: Zusammenhang Phosphatspiegel – Mortalität

4.5.4.3.3.1 Aussagen der Leitlinien

Die allgemeinen Empfehlungen der Leitlinien hinsichtlich Überwachung und Behandlung des Phosphatspiegels bei verschiedenen Patientengruppen sind in Tabelle 4-479 zusammengefasst. Die Empfehlungen basieren auf vier eingeschlossenen Leitlinien. Da Leitlinien jedoch zum Teil mehrere Empfehlungen beinhalteten sind die vier Leitlinien zum Teil mehrfach referenziert.

Tabelle 4-479:Übersicht der Leitlinienempfehlungen zum Phosphatspiegel

Leitlinien	**Empfehlung**	**Patientengruppe für die diese Empfehlung ausgesprochen wird**	**Empfeh-lungsgrad[43]**	**Evidenz-grad[44]**
Überwachung des Phosphatspiegels				
KDIGO CKD–MBD 2009 [KDIGO 2009]	Überwachung der Serenspiegel von Kalzium, Phosphat, PTH und der Aktivität der Alkalischen Phosphatase.	Patienten mit CKD ab Stadium 3 (incl. Stadium 3)	1	C
KDIGO CKD 2012 [KDIGO 2013]	Serenspiegel mindestens einmal messen, um Vergleichswerte zu erhalten.	Patienten mit einer GFR < 45 ml / min / 1,73 m^2 (GFR Kategorie G3b–G5)	1	C
UK Renal Assoc. 2010 [UK Renal Association 2010a]	Überwachung der Kalzium-Phosphat-, PTH- und Calcidiolspiegel.	Patienten mit CKD im Stadium 3-5 und Dialysepatienten	Ohne Graduierung	
NICE 2013 [National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2013]	Keine Angabe			
Behandlung des Phosphatspiegels				
KDIGO CKD–MBD 2009 [KDIGO 2009]	Phosphatspiegel im Normbereich halten.(Normbereich nicht quantifiziert)	Patienten im Stadium 3-5 einer chronischen Nierenerkrankung	2	C
KDIGO CKD 2012 [KDIGO 2013]		Patienten mit einer GFR < 45 ml / min / 1,73 m^2 (GFR Kategorie G3b–G5)		
UK Renal Assoc. 2010 [UK Renal Association 2010a]	Phosphatspiegel im Normbereich (0,9–1,5 mmol / L) halten.	Patienten mit CKD im Stadium 3b–5, die keine Dialyse erhalten	2	C
UK Renal Assoc. 2010 [UK Renal Association 2010a]	Der mittels „short–gap“ Dialyse gemessene Serum Phosphat-spiegel sollte zwischen 1,1 und 1,7 mmol / L gehalten werden.	Patienten im Stadium 5D die Dialyse erhalten	2	C
KDIGO CKD-MBD 2009 [KDIGO 2009]	Phosphatspiegel auf den Normal-bereich senken. (Normbereich nicht quantifiziert)	Patienten mit CKD im Stadium 5D	2	C

[43] Definition siehe Abschnitt 4.5.4.5.3.
[44] Definition siehe Abschnitt 4.5.4.5.3.

NICE 2013 [National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2013]	Keine Angabe

Alle drei Leitlinien, die eine Empfehlung zur Überwachung und der Behandlung des Phosphatspiegels geben, schlagen vor, die Serenspiegel ab dem Stadium 3 einer CKD zu überwachen und innerhalb eines bestimmten Bereichs zu halten. [KDIGO 2009, KDIGO 2013, UK Renal Association 2010a] Der Empfehlungsgrad zeigt jedoch, dass die Empfehlungen nicht auf Erkenntnissen aus RCTs beziehen.

Die NICE Leitlinie enthält keine direkte Empfehlung zum Phosphatspiegel: Sie gibt jedoch spezifische Empfehlungen zur Verwendung von Phosphatbindern bzw. Empfehlungen zu Therapieoptionen mit dem Ziel einer Kontrolle des Phosphatspiegels. [National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2013]

Die KDIGO CKD–MBD 2009 Leitlinie konstatiert explizit, dass für viele der enthaltenen Aussagen bzw. Empfehlungen wenig oder gar keine Evidenz vorhanden ist. Innerhalb dieser Leitlinie wurden nur insgesamt 3 Empfehlungen mit dem höchsten Evidenzgrad A ausgesprochen, 12 wurden mit B, 23 mit C und 11 mit dem Evidenzgrad D. Die Tatsache, dass der Empfehlungsgrad 2 in der Leitlinie vorherrscht bedeutet laut den Aussagen in dieser Leitlinie, dass bei der Durchführung der Empfehlungen immer der Patientenwunsch und individuelle Umstände beachtet werden sollen.

Die aktuellste Leitlinie [KDIGO 2013], die Aussagen zum direkten Zusammenhang zwischen Phosphatspiegel und Mortalität bietet, basierte diese auf der systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse von Palmer (Tabelle 4-480). [Palmer 2011] Hieraus wird die Aussage referenziert, eine Erhöhung des Phosphatspiegels um 1 mg / dL sei mit einem Anstieg des Mortalitätsrisikos von 18 % assoziiert (RR = 1,18; 95 % KI [1,12; 1,25]).

Diese Leitlinie hebt außerdem die Wichtigkeit des Zusammenspiels des Phosphat-, des Kalzium- und des PTH-Spiegels hervor: Die höchste Mortalität ergab sich bei hohem Serumphosphat- kombiniert mit einem hohen Kalziumspiegel und mit entweder einem hohem PTH (RR = 3,71; 95 % KI [1,53; 9,03]; p = 0, 004) oder niedrigem PTH (RR = 4,30; 95 % KI [2,01; 9,22]; p < 0,001). Die niedrigste Mortalität ergab sich bei hohem PTH in Kombination mit normalem Serumkalzium- und Phosphatspiegel. [KDIGO 2013, Stevens 2004]

Die Leitlinien, die vor Palmer (2011) publiziert wurden [KDIGO 2009, Stevens 2004, UK Renal Association 2010a], referenzieren mehrheitlich Einzelstudien, von denen mehrere auch bei Palmer (2011) eingeschlossen waren, sowie eine frühere systematische Übersichtarbeit [Covic 2009]. Diese Studien zeigen laut Aussagen dieser Leitlinien die Existenz einer dosisabhängigen Assoziation zwischen dem Phosphatspiegel und der Mortalität, sobald der

Phosphatspiegel einen Schwellenwert überschreitet. Die Leitlinien sagen ebenfalls aus, dass diese Assoziation zwischen dem Phosphatspiegel und der Mortalität in mehreren Ländern gezeigt wurde, ohne dies weiter auszuführen. Der Schwellenwert für den Phosphatspiegel, ab dem ein gleichgerichteter Zusammenhang zwischen dem Phosphatspiegel und der Mortalität als anerkannt gilt, wurde innerhalb einer Spanne von 5,0 - > 6,5 mg / dL [KDIGO 2009], bzw. 1,5 und 2,4 mmol / L [UK Renal Association 2010a] verortet.

Tabelle 4-480: Zusammenhang Phosphatspiegel- Mortalität: Leitlinienaussagen

Leitlinien	**Aussagen zur Assoziation Phosphatspiegel & Mortalität bei ESRD Patienten?**	**Quellenangabe**
NICE 2013	k.A.	k.A.
KDIGO CKD 2012 [KDIGO 2013]	1) Erhöhter Phosphatspiegel mit erhöhter Mortalität assoziiert: Anstieg des Mortalitätsrisikos um 18 % pro 1 mg / dL (0,33 mmol / l) Erhöhung Phosphatspiegels (RR = 1,18; 95 %KI [1,12; 1,25]). 2) Phosphat- / Kalzium- / PTH-Spiegel hängen miteinander zusammen: Die höchste Mortalität ergab sich bei hohem Serum Phosphat- kombiniert mit einem hohen Kalziumspiegel und mit entweder einem hohem PTH (RR = 3,71; 95 % KI [1,53; 9,03]; p = 0,004) oder niedrigem PTH (RR = 4,30; 95 % KI [2,01; 9,22]; p < 0, 001). Die niedrigste Mortalität ergab sich bei hohem PTH in Kombination mit normalem Serum Kalzium- und Phosphatspiegel.	1) Palmer 2011 [Palmer 2011] 2) Stevens 2004 [Stevens 2004]
UK Renal Association 2010 [UK Renal Association 2010a]	Hyperphosphatämie und erhöhter Phosphatspiegel mit erhöhter Mortalität assoziiert: 1) Eine retrospektiven Querschnittsstudie (> 40.000 Dialysepatienten) zeigte, dass das niedrigste relative Risiko für den Tod mit einem Serum Phosphatspiegel zwischen 0, 97 - 1, 6 mmol / L einherging. 2) Ein systematischer Review zeigte einen klaren gleichgerichteten Zusammenhang zwischen Hyperphosphatämie und Mortalität, sowohl bei Hämo- als auch bei Peritonealdialyse – Patienten sobald der Phosphatspiegel einen Schwellenwert von zwischen 1,5 und 2,4 mmol / L überschritt. 3) Eine retrospektive Querschnittsstudie (n = 13.792) zeigte eine Reduktion des Mortalitätsrisikos bei Hämodialysepatienten, die die Leitlinienvorgaben für Phosphatspiegel erreichten gegenüber denen bei denen dies nicht der Fall war.	1) Block 2004 [Block 2004] 2) Covic 2009 [Covic 2009] 3) Tentori 2007 [Tentori 2007]
KDIGO CKD-MBD 2009 [KDIGO 2009]	1) Hyperphosphatämie ist ein Risikofaktor für CVD bei Hämodialyse Patienten. 2) Hyperphosphatämie wichtiger Prädiktor für das Mortalitätsrisiko bei Dialyse – Patienten (große epidemiologische Studien). 3) Erhöhte Serum Phosphatwerte (auch innerhalb des Normbereichs) sind mit erhöhter Mortalität und / oder erhöhtem Risiko für CVD verbunden bei CKD Stadium 3 - 5. 4) Risikoassoziationen robust und dosisabhängig ab einem Schwellenwert (Spanne: 5,0 - >6,5 mg / dL). 5) Assoziation international gültig. 6) Assoziation bei Hämodialyse- ,wie bei Peritonealdialysepatienten.	1) Block 2004 [Block 2004]; Ganesh 2001 [Ganesh 2001] 2) Block 2004 [Block 2004]; Kestenbaum 2005 [Kestenbaum 2005]; Rodriguez-Benot 2005 [Rodriguez-Benot 2005] 3) Verschiedene, siehe Abschnitt 3.8.4 4) Block 2004 [Block 2004]; Tonelli 2005 [Tonelli 2005]; Kalantar-Zadeh 2006 [Kalantar-Zadeh 2006]; Tentori 2008 [Tentori 2008]; Young 2005 [Young 2005]; Kimata 2007 [Kimata 2007] 5) Tentori 2008 [Tentori 2007]

		6) Noordzij 2005 [Kimata 2007, Noordzij 2005]

4.5.4.3.3.2 Aussagen der in den Literaturdatenbanken identifizierten Literatur

Zur Beantwortung der Frage nach dem Zusammenhang zwischen den Phosphatspiegel und der Mortalität standen auf Basis der Recherche in den Literaturdatenbanken die systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse von Palmer [Palmer 2011], sowie eine Einzelstudie zur Verfügung, die nach dem Cut-off Datum der Literaturrecherche von Palmer (2011) publiziert wurde [Jean 2011].

Palmer (2011) standen insgesamt 13 Beobachtungsstudien zur Verfügung, die eine meta-analytische Auswertung der Assoziation zwischen Änderungen des Phosphatspiegels und dem Mortalitätsrisiko erlaubten. Diese zeigt, dass jeder Anstieg des Serum Phosphatspiegels um 1 mg / dL das Mortalitätsrisiko um 18 % erhöhte (RR = 1,18; 95 % KI [1,12; 1,25]), wenn alle für die quantitative Synthese geeigneten Studien eingeschlossen wurden.

Wurden nur die drei Studien eingeschlossen, die Palmer als ausreichend für Confounder adjustiert[45] einschätzt, zeigte sich bei jedem Anstieg des Serum Phosphatspiegels um 1 mg / dL sogar ein um 35 % erhöhtes Mortalitätsrisiko (RR = 1,35; 95 % KI [1,16; 1,57]).

Palmer stellte einen derartigen Anstieg des Mortalitätsrisikos ab einem Schwellenwert des Phosphatspiegels von > 5,5 ml / dL fest.

In diesem Zusammenhang ist hervorzuheben, dass es sich bei den von Palmer (2011) eingeschlossenen Studien zwar um Beobachtungsstudien handelte, alle eingeschlossenen, adäquat für Confounder adjustierten Studien jedoch gleichgerichtete Effekte zeigten. Dies heißt, bei allen eingeschlossenen adäquat für Confounder adjustierten Untersuchungen war mit zunehmendem Phosphatspiegel ein erhöhtes Mortalitätsrisiko zu beobachteten.

Es ist bei der Interpretation der Ergebnisse von Palmer (2011) zu beachten, dass er 33 von insgesamt 47 potentiell relevanten und einzuschließenden Studien als für die metaanalytische Analyse nicht geeignet ausschloss.

Die Einzelstudie, die nach dem Cut-off Datum der Literaturrecherche von Palmer (2011) publiziert wurde, zielte darauf ab, herauszufinden, wie sich die Gabe von verschiedenen Phosphatbindern (Kalziumkarbonat und Sevelamer (HCL)) auf die Mortalität auswirkt. [Jean 2011] Obwohl das eigentliche Ziel der Studie somit ein anderes war, wurde im Rahmen dieser Untersuchung auch festgestellt, dass sich in dieser Patientengruppe eine Hyperphosphatämie (> 1,5 mmol / dL) „protektiv“ auf die Mortalität auswirkte (HR = 0,83; 95 % KI [0,7; 0,92]. Da das eigentliche Ziel der Untersuchung jedoch primär ein anderes war, bietet diese

[45] Eine Studie galt als partiell stratifiziert, wenn weniger als 4 oder weniger Covariablen stratifiziert wurden. Bei der Stratifizierung von 5 Covariablen wurde die Studienqualität als adäquat bezeichnet d.h. adäquat stratifiziert. Die 5 Covariablen waren Alter, Rasse, wie lange der Patient schon mit Dialyse behandelt wurde oder geschätzte GFR, CVD und Diabetes.

Publikation keine ausreichenden Informationen, die als Erklärung für dieses Ergebnis dienen könnten, welches den bei Palmer (2011) berichteten Studienergebnissen zuwiderläuft: Die für die gegenwärtige Fragestellung nicht relevanten Hauptergebnisse der Studie hinsichtlich der Mortalität von mit verschiedenen Phosphatbindern behandelten Patienten wird von den Autoren allgemein damit erklärt, dass in der realen Versorgung Unterschiede in der Behandlung von Mineralstoffstörungen im Vergleich zu klinischen Studien bestünden. Da es sich bei den bei Palmer (2011) eingeschlossenen Studien jedoch auch nicht um randomisierte kontrollierte klinische Studien handelt kann diese Aussage jedoch nicht als ausreichend zur Erklärung der Studienergebnisse im Hinblick auf den in dieser Studie beobachteten gegenläufigen Zusammenhang zwischen Hyperphosphatämie und der Mortalität erachtet werden.

4.5.4.3.3.3 Zusammenfassung

Zusammenfassend gilt, dass 3 der 4 zur Bestimmung der ZVT herangezogenen Leitlinien Empfehlungen zur Überwachung und zur Behandlung des Phosphatspiegels beinhalten. Die vierte Leitlinie erachtet den Phosphatspiegel ebenfalls als wichtig genug, um spezifische orale Phosphatbinder zu empfehlen. Vor allem ab Stadium 3 einer CKD wird eine Kontrolle und Behandlung angeraten, wenn sich der Phosphatspiegel nicht im Normbereich bewegt.

Zwar weisen die Leitlinien darauf hin, dass keine Evidenz aus randomisierten, kontrollierten klinischen Studien existiert. Doch konstatieren alle Leitlinien, die Aussagen hierzu enthielten, dass es auf Basis der Angaben einer Metaanalyse von 2011 sowie einer Vielzahl zum Teil großer epidemiologischer Beobachtungsstudien gute Evidenz für einen dosisabhängigen gleichgerichteten Zusammenhang zwischen der Veränderung des Phosphatspiegels und dem Mortalitätsrisiko nach Überschreiten eines Schwellenwerts bzw. einer entsprechenden Marge existieren.

Der Zusammenhang zwischen dem Phosphatspiegel und der Mortalität wird von der aktuellsten Leitlinie, die Aussagen zu diesem Thema bietet, auf Basis der Metaanalyse von Palmer (2011) geschätzt: Jeder Anstieg des Serum Phosphatspiegels um 1 mg / dL erhöht das Mortalitätsrisiko um 18 % (RR = 1,18; 95 % KI [1,12; 1,25]), wenn alle für die quantitative Synthese geeigneten Studien eingeschlossen wurden. Der Schwellenwert, ab dem dieser Zusammenhang nachzuweisen ist wird auf Basis von Palmer (2011) mit > 5,5 ml / dL beziffert. Diese Leitlinie weist außerdem gesondert darauf hin, dass der Phosphat-, der Kalzium- und der PTH-Spiegel zusammenhängen und das Mortalitätsrisiko bei Patienten mit hohem Phosphat-, Kalzium- und entweder besonders hohem oder besonders niedrigem PTH-Spiegel am höchsten war. Die niedrigste Mortalität wurde bei Patienten mit hohem PTH und gleichzeitig normalem Kalzium- und Phosphatspiegel beobachtet.

Leitlinien, die vor Palmer (2011) publiziert wurden und sich auf vor allem auf Einzelstudien berufen, verorten den Schwellenwert ab dem eine Erhöhung des Phosphatspiegels mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko einhergeht, innerhalb der Spanne von 5,0 - > 6,5 mg / dL, bzw. innerhalb der Spanne von 1,5 und 2,4 mmol / L. Außerdem heben diese Leitlinien hervor, dass der Zusammenhang zwischen dem Phosphatspiegel und der Mortalität in mehreren Ländern nachgewiesen wurde.

Anhand der systematischen Literaturrecherche wurde zum einen eben die bereits genannte systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse von Palmer (2011) eingeschlossen. Das um 18 % erhöhte Mortalitätsrisiko pro 1 mg / dL Anstieg des Phosphatspiegels stellt ein Ergebnis der dort berichteten Analysen dar. Wurden nur die Studien eingeschlossen, die laut Einschätzung von Palmer ausreichend für potentielle Confounder adjustiert war, so steigt das Mortalitätsrisiko pro Erhöhung des Phosphatspiegels um 1 mg / dL um 35 %.

Bei der Interpretation der Ergebnisse von Palmer (2011) ist jedoch zu beachten, dass ein Großteil der verfügbaren Studien als für die metaanalytische Untersuchung ungeeignet aus der Analyse ausgeschlossen wurde.

Die nach Palmer (2011) publizierte französische Beobachtungsstudie von Jean (2011) zeigte ein Ergebnis, das dem aller in den Leitlinien und bei Palmer referenzierten, adäquat für Confounder adjustierten Studien zuwiderläuft: Jean (2011) beschreibt einen inversen Zusammenhang zwischen Hyperphosphatämie und Mortalitätsrisiko. Da das primäre Ziel der Studie jedoch nicht die Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen dem Phosphatspiegel und der Mortalität war, bietet die Publikation keine ausreichende Information, um dieses anderen verfügbaren Studien zuwiderlaufendes Ergebnis zu erklären.

4.5.4.3.4 Ergebnisse: Zusammenhang Kalziumspiegel – Mortalität

4.5.4.3.4.1 Aussagen der Leitlinien

Die Empfehlungen der evidenzbasierten Leitlinien zur Überwachung und Behandlung des Kalziumspiegels sind in Tabelle 4-481 zusammengefasst. Die Empfehlungen basieren auf vier eingeschlossenen Leitlinien. Da Leitlinien jedoch zum Teil mehrere Empfehlungen beinhalteten sind die vier Leitlinien zum Teil mehrfach referenziert.

Tabelle 4-481:Übersicht der Leitlinienempfehlungen zum Kalziumspiegel

Leitlinien	**Empfehlung**	**Patientengruppe für die diese Empfehlung ausgesprochen wird**	**Empfeh-lungs grad[46]**	**Evidenz grad[47]**
Überwachung des Kalziumspiegels				
KDIGO CKD–MBD 2009 [KDIGO 2009]	Überwachung der Serenspiegel von Kalzium, Phosphat, PTH und der Aktivität der Alkalischen Phosphatase.	Patienten mit CKD ab Stadium 3 (incl. Stadium 3)	1	C
KDIGO CKD 2012 [KDIGO 2013]	Serenspiegel mind. einmal messen, um Vergleichswerte zu erhalten.	Patienten mit einer GFR < 45 ml / min / 1,73 m^2 (GFR Kategorie G3b–G5)	1	C
UK Renal Assoc. 2010 [UK Renal Association 2010a]	Überwachung der Kalzium- Phos-phat-, PTH- und Calcidiolspiegel.	Patienten mit CKD im Stadium 3-5 und Dialysepatienten	Ohne Graduierung	
NICE 2013 [National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2013]	Keine Angabe			
Behandlung des Kalziumspiegels				
UK Renal Assoc. 2010 [UK Renal Association 2010a]	Kalziumspiegel im Normbereich halten. (Normbereich nicht quantifiziert)	CKD Patienten ohne Dialyse im Stadium 3–5	2	D
KDIGO CKD–MBD 2009 [KDIGO 2009]		CKD Patienten im Stadium 5D mit Dialyse		
UK Renal Assoc. 2010 [UK Renal Association 2010a]	(Adjustierten) Kalziumspiegel idealerweise zwischen 2,2 und 2,5 mmol / L halten.	Patienten im Stadium 5D mit Dialyse	2	D
NICE 2013 [National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2013]	Keine Angabe			

[46] Definition siehe Abschnitt 4.5.4.5.3.
[47] Definition siehe Abschnitt 4.5.4.5.3.

Alle drei Leitlinien, die eine Empfehlung zum Kalziumspiegel geben, empfehlen, diesen ab dem Stadium 3 einer CKD zu überwachen. Bei Patienten ab dem Stadium 3 einer CKD wird von drei Leitlinien außerdem empfohlen, den Kalziumspiegel im Normbereich zu halten, dieser wird jedoch nicht quantifiziert. Der Empfehlungsgrad zeigt jedoch, dass die den Empfehlungen zugrunde liegende Evidenz sich nicht auf Studien der Qualität von RCTs beziehen.

Die von den Leitlinien herangezogene Evidenz bezüglich des Zusammenhangs zwischen dem Kalziumspiegel und dem Mortalitätsrisiko ist widersprüchlicher als die, die im Zusammenhang mit dem Phosphatspiegel herangezogen wurde (Tabelle 4-482).

Laut Aussagen der KDIGO CKD 2012 Leitlinie zeigte die metaanalytische Auswertung von Palmer (2011) keinen Zusammenhang zwischen dem Kalziumspiegel und der Gesamt-mortalität. [KDIGO 2013] Wie bereits im Zusammenhang mit dem Phosphatspiegel beschrieben, hebt diese Leitlinie außerdem die Wichtigkeit des Zusammenspiels von Phosphat-, Kalzium- und PTH-Spiegel hervor: Die höchste Mortalität ergab sich bei hohem Serumphosphat- kombiniert mit einem hohen Kalziumspiegel und mit entweder einem hohem PTH (RR = 3,71; 95 % KI [1,53; 9,03]; p = 0, 004) oder niedrigem PTH (RR = 4,30; 95 % KI [2,01; 9,22]; p < 0, 001). Die niedrigste Mortalität ergab sich bei hohem PTH in Kombination mit normalem Serum Kalzium- und Phosphatspiegel. [KDIGO 2013, Stevens 2004]

Die Leitlinien, die vor der Metaanalyse von Palmer (2011) publiziert wurden [KDIGO 2009, UK Renal Association 2010a] führen sieben Einzelstudien an, die als Evidenz für eine dosisabhängige Assoziation zwischen dem Kalziumspiegel und der Mortalität gesehen werden, sobald der Kalziumspiegel einen Schwellenwert über- oder unterschreitet. Der Schwellenwert wird innerhalb einer Spanne von > 9,5 – 11,4 mg / dL [KDIGO 2009], bzw. < 2,2 mmol / dL und > 2,65 mmol / dL [UK Renal Association 2010] verortet. Kalziumwerte von > 2,65 mmol / dL wurden z. B. mit einer signifikanten Erhöhung des Mortalitätsrisikos in Verbindung gebracht (HR 1,66; 95 % KI [1,09; 2,55]). [Tentori 2008, UK Renal Association 2010a]

Tabelle 4-482: Zusammenhang Kalziumspiegel- Mortalität: Leitlinienaussagen

Leitlinien	**Welcher Zusammenhang besteht zwischen Kalziumspiegel & Mortalität bei ESRD Patienten?**	**Quellenangabe**
NICE 2013 [National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2013]	k.A.	k.A.
KDIGO CKD 2012 [KDIGO 2013]	1) Keine Assoziation mit Gesamtmortalität 2) Phosphat- / Kalzium- / PTH-Spiegel hängen miteinander zusammen: Die höchste Mortalität ergab sich bei hohem Serum-phosphat- kombiniert mit einem hohen Kalziumspiegel und mit entweder einem hohem PTH (RR = 3,71; 95 % KI [1,53; 9,03]; p = 0, 004) oder niedrigem PTH (RR = 4,30; 95 % KI [2,01; 9,22]; p < 0,001). Die niedrigste Mortalität ergab sich bei hohem PTH in Kombination mit normalem Serum Kalzium- und Phosphatspiegel.	1) Palmer 2011 [Palmer 2011] 2) Stevens 2004 [Stevens 2004]
UK Renal Association 2010 [UK Renal Association 2010a]	1) Höherer Kalziumspiegel mit erhöhter Mortalität assoziiert 2) Assoziation dosisabhängig und gilt ab einem Schwellenwert (< 2,2 mmol / dL und > 2,65) 3) Kalziumwerte > 2,65 sind mit signifikanter Erhöhung des Mortalitätsrisikos assoziiert (HR = 1,66; 95 % KI [1,09; 2,55]	1) Kovesdy 2010 [Kovesdy 2010]; Wald 2008 [Wald 2008]; Tentori 2008 [Tentori 2008] 2) Tentori 2008 [Tentori 2008] 3) Tentori 2008 [Tentori 2008]
KDIGO CKD-MBD 2009 [KDIGO 2009]	1) Keine Assoziation bei Patienten im Stadium 3-5 2) Patienten im Stadium 5D: Assoziation zwischen erhöhtem Kalziumspiegel & Mortalität ähnlich der des Phosphatspiegels 3) Assoziation gilt ab einem Schwellenwert (Spanne > 9,5 – 11,4 mg / dL)	1) k.A. 2) k.A. 3) Block 2004 [Block 2004]; Tentori 2008 [Tentori 2008]; Kimata 2007 [Kimata 2007]; Kalantar-Zadeh 2006 [Kalantar-Zadeh 2006]; Young 2005 [Young 2005]

4.5.4.3.4.2 Aussagen der in den Literaturdatenbanken identifizierten Literatur

Zur Beurteilung des Zusammenhangs zwischen den Kalziumspiegel und der Mortalität wurde auf Basis der Recherche in den Literaturdatenbanken eine systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse identifiziert [Palmer 2011] Die Einzelstudie von Jean (2011), die im Rahmen der Beurteilung des Zusammenhangs des Phosphatspiegels mit der Mortalität zur Verfügung stand bietet keine Aussagen zum Zusammenhang zwischen dem Kalziumspiegel und der Mortalität. [Jean 2011]

Die systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse von Palmer (2011) identifizierte acht Studien, die eine metaanalytische Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der Gesamt-mortalität und dem Kalziumspiegel zuließen. Zwei Studien standen außerdem zur Verfügung,

die den Zusammenhang zwischen Kalziumspiegel und kardiovaskulärer Mortalität untersuchten.

Innerhalb der Metaanalyse konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Kalziumspiegel und Gesamtmortalität nachgewiesen werden (RR für 1 mg / dL Zunahme des Kalziumspiegels = 1,08; 95 % KI [1,00; 1,16]), jedoch ein Zusammenhang mit der kardiovaskulären Mortalität (RR = 1,15; 95 % KI [1,08; 1,23]). [Palmer 2011]

4.5.4.3.4.3 Zusammenfassung

Drei der vier für die Bestimmung der ZVT herangezogenen evidenzbasierten Leitlinien sprechen eine Empfehlung zur Überwachung und Behandlung des Kalziumspiegels aus. Vor allem ab dem Stadium 3 einer CKD wird empfohlen, den Kalziumspiegel im Normbereich zu halten. Dieser wird nicht quantifiziert.

Die von den Leitlinien herangezogene Evidenz für einen Zusammenhang zwischen Veränderung des Kalziumspiegels und Mortalitätsrisiko ist weniger konsistent als die Evidenz für die Assoziation zwischen Entwicklung des Phosphatspiegels und Mortalitätsrisiko und basiert ebenfalls auf Beobachtungsstudien. Die aktuellsten Leitlinien der KDIGO CKD 2012 zitieren die Metaanalyse von Palmer (2011) als Basis für den fehlenden Nachweis einer Assoziation zwischen Kalziumspiegel und Gesamtmortalität. Palmer (2011) selbst zeigt jedoch einen Zusammenhang zwischen dem Kalziumspiegel und der kardiovaskulären Mortalität. Diese Aussage wird in den Leitlinien nicht referenziert. Es ist bei der Interpretation der Ergebnisse von Palmer (2011) jedoch zu beachten, dass er 33 von insgesamt 47 potentiell relevanten und einzuschließenden Studien als für die metaanalytische Analyse nicht geeignet ausschloss.

Die KDIGO CKD 2012 Leitlinien heben, wie bereits im Zusammenhang mit dem Phosphatspiegel erwähnt außerdem die Wichtigkeit des Zusammenspiels des Phosphat-, des Kalzium- und des PTH-Spiegels hervor, indem die höchste Mortalität mit einem gleichzeitig hohen Phosphat- und einem hohen Kalziumspiegel in Kombination mit einem besonders hohen oder einem besonders niedrigen PTH-Spiegel hervor. Die niedrigste Mortalität ergab sich bei einem hohen PTH-Spiegel in Kombination mit einem normalen Kalzium- und Phosphatspiegel.

Die Leitlinien, die vor der Metaanalyse von Palmer (2011) publiziert wurden führen sieben Einzelstudien als Evidenz für einen dosisabhängigen, gleichgerichteten Zusammenhang zwischen dem Kalziumspiegel und der Mortalität an, sobald der Kalziumspiegel einen bestimmten Schwellenwert über- oder unterschreitet. Dieser wird bei > 9,5 – 11,4 mg / dL bzw. < 2,2 mmol / dL und > 2,65 mmol / dL verortet. Es werden keine Aussagen für die Stärke des Zusammenhangs zwischen dem Kalziumspiegel und der Mortalität allgemein gemacht. Eine Einzelstudie wurde jedoch referenziert, die mit einer HR von 1,66 eine signifikante Erhöhung des Mortalitätsrisikos ab einem Kalziumwert von > 2,65 mmol / dL feststellte (HR = 1,66; 95 % KI [1,09; 2,55]).

4.5.4.3.5 Ergebnisse: Zusammenhang PTH-Spiegel – Mortalität

4.5.4.3.5.1 Aussagen der Leitlinien

(1) Die Empfehlungen der evidenzbasierten Leitlinien hinsichtlich der Überwachung und Behandlung des PTH-Spiegels bei verschiedenen Patientengruppen sind in Tabelle 4-483 zusammengefasst. Die Empfehlungen basieren auf vier eingeschlossenen Leitlinien. Da Leitlinien jedoch zum Teil mehrere Empfehlungen beinhalteten sind die vier Leitlinien zum Teil mehrfach referenziert.

Tabelle 4-483: Übersicht der Leitlinienempfehlungen zum PTH-Spiegel

Leitlinien	**Empfehlung**	**Patientengruppe für die diese Empfehlung ausgesprochen wird**	**Empfeh-lungsgrad[48]**	**Evi-denz-grad[49]**
Überwachung des PTH-Spiegels				
KDIGO CKD–MBD 2009 [KDIGO 2009]	Optimaler PTH-Spiegel ist nicht bekannt. Es wird vorgeschlagen Patienten, deren PTH-Spiegel über dem ULN des Assays liegt, zunächst auf Hyperphosphatämie, Hypokalzämie und Vitamin D Mangel hin zu untersuchen.	Patienten in den Stadien 3 - 5 ohne Dialysebehandlung	2	C
KDIGO CKD 2012 [KDIGO 2013]		Patienten mit einer GFR < 45 ml / min / 1,73 m^2 (GFR Kategorie G3b–G5)		
UK Renal Assoc. 2010 [UK Renal Association 2010a]	Überwachung der Kalzium- Phosphat-, PTH- und Calcidiolspiegel.	Patienten mit CKD im Stadium 3 - 5 und Dialysepatienten	Ohne Graduierung	
NICE 2013 [National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2013]	Keine Angabe			
Behandlung des PTH-Spiegels				
UK Renal Assoc. 2010 [UK Renal Association 2010a]	Behandlung einleiten, wenn PTH-Spiegel sukzessive steigt und dauerhaft über ULN des Normbereichs des Assays liegt.	Patienten im Stadium 3b – 5, die keine Dialyse erhalten	2	C
UK Renal Assoc. 2010 [UK Renal Association 2010a]	Zielbereich des Serum PTH-Spiegels soll im Bereich des 2 bis 9 fachen des ULN des Normbereiches des Assays gehalten werden.	Patienten im Stadium 5D mit Dialyse.	2	D
KDIGO CKD–MBD 2009 [KDIGO 2009]		Patienten mit CKD im Stadium 5.		
KDIGO CKD–MBD 2009 [KDIGO 2009]	Beginn einer Therapie bei deutlichen Veränderungen von PTH Werten inner-halb dieses Bereichs nach oben, um zu vermeiden, dass die Werte sich aus diesem Bereich herausbewegen.	Patienten mit CKD im Stadium 5.	2	C

[48] Definition siehe Abschnitt 4.5.4.5.3.
[49] Definition siehe Abschnitt 4.5.4.5.3.

NICE 2013 [National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2013]	Keine Angabe

Alle drei Leitlinien, die eine Empfehlung zum PTH-Spiegel geben, schlagen vor, die Serenspiegel ab dem Stadium 3 einer CKD zu überwachen. [KDIGO 2009, KDIGO 2013, UK Renal Association 2010a] Eine Leitlinie empfiehlt, bei dauerhafter und starker Veränderung des PTH-Spiegels eine Behandlung einzuleiten. [UK Renal Association 2010a] Bei Patienten im Stadium 5 einer CKD wird von 2 Leitlinien empfohlen, den PTH-Spiegel im Bereich des 2-9-fachen des oberen Grenzwertes des Normbereiches (ULN) des verwendeten Assays zu halten. [KDIGO 2009, UK Renal Association 2010a] Der Empfehlungsgrad zeigt jedoch, dass die den Empfehlungen zugrunde liegende Evidenz sich nicht auf Studien der Qualität von RCTs beziehen.

Ähnlich dem Kalziumspiegel wird von der KDIGO CKD-MBD 2012 Leitlinien zwar auch basierend auf Palmer (2011) konstatiert, dass es keine Evidenz für einen Zusammenhang zwischen dem PTH-Spiegel und der Gesamtmortalität gibt. [KDIGO 2013] Doch wie bereits im Zusammenhang mit dem Phosphat- und dem Kalziumspiegel beschrieben, hebt diese Leitlinie außerdem die Wichtigkeit des Zusammenspiels des Phosphat-, des Kalzium- und des PTH-Spiegels hervor: Die höchste Mortalität ergab sich bei hohem Serum Phosphat- kombiniert mit einem hohen Kalziumspiegel und mit entweder einem hohem PTH (RR = 3,71; 95 % KI [1,53; 9,03]; p = 0, 004) oder niedrigem PTH (RR = 4,30; 95 % KI [2,01; 9,22]; p < 0, 001). Die niedrigste Mortalität ergab sich bei hohem PTH in Kombination mit normalem Serum Kalzium- und Phosphatspiegel. [KDIGO 2013, Stevens 2004]

Die vor Palmer (2011) publizierten Leitlinien [KDIGO 2009, UK Renal Association 2010a] führen sechs Einzelstudien an, die als Evidenz für einen gleichgerichteten Zusammenhang des PTH-Spiegels mit der Mortalität gesehen werden. Dieser Zusammenhang wird nicht allgemein quantifiziert, doch werden Einzelstudien als Evidenz für das Vorhandensein eines Schwellenwerts angeführt. Wird dieser überschritten, so war eine Erhöhung des PTH-Spiegels mit einer Erhöhung der Mortalität assoziiert. Dieser Schwellenwert wird bei 400 - 600 pg / mL bzw. bei > 400- > 600 pg / mL des PTH-Spiegels verortet.

Tabelle 4-484: Zusammenhang PTH-Spiegel- Mortalität: Leitlinienaussagen

Leitlinien	**Welcher Zusammenhang besteht zwischen PTH-Spiegel & Mortalität bei ESRD Patienten?**	**Quellenangabe**
NICE 2013 [National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2013]	k.A.	k.A.
KDIGO CKD 2012 [KDIGO 2013]	1) Keine Assoziation mit Gesamtmortalität 2) Phosphat- / Kalzium- / PTH-Spiegel hängen miteinander zusammen: Die höchste Mortalität ergab sich bei hohem Serum Phosphat- kombiniert mit einem hohen Kalziumspiegel und mit entweder einem hohem PTH (RR = 3,71; 95 % KI [1,53; 9,03]; p = 0,004) oder niedrigem PTH (RR = 4,30; 95 % KI [2,01; 9,22]; p < 0,001). Die niedrigste Mortalität ergab sich bei hohem PTH in Kombination mit normalem Serum Kalzium- und Phosphatspiegel.	1) Palmer 2011 [Palmer 2011] 2) Stevens 2004 [Stevens 2004]
UK Renal Association 2010 [UK Renal Association 2010a]	Erhöhter PTH signifikant mit erhöhter Gesamtmortalität assoziiert; Assoziation gilt ab einem Schwellenwert (Spanne 400 - 600 pg / mL)	Block 2004 [Block 2004]; Block 1998 [Block 1998]; Kalantar-Zadeh 2006 [Kalantar-Zadeh 2006]; Kimata 2007 [Kimata 2007]; Young 2005 [Young 2005]
KDIGO CKD-MBD 2009 [KDIGO 2009]	1) Erhöhter PTH signifikant mit erhöhter Gesamtmortalität assoziiert 2) Assoziation gilt ab einem Schwellenwert (Spanne > 400- >600 pg / mL)	1) Verschiedene, siehe Abschnitt 3.8.4 2) Tentori 2008 [Tentori 2008]; Kalantar-Zadeh 2006 [Kalantar-Zadeh 2006]; Young 2005 [Young 2005]; Kimata 2007 [Kimata 2007]; Block 1998 [Block 1998]; Block 2004 [Block 2004]

4.5.4.3.5.2 Aussagen der in den Literaturdatenbanken identifizierten Literatur

Zur Beurteilung des Zusammenhangs zwischen den PTH-Spiegel und der Mortalität stand eine systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse zur Verfügung. [Palmer 2011] In der Studie von Jean 2011, die im Rahmen der Beurteilung des Zusammenhangs des Phosphatspiegels mit der Mortalität zur Verfügung stand, finden sich keine Aussagen zum Zusammenhang zwischen Entwicklung des PTH-Spiegels und Veränderung des Mortalitätsrisikos. [Jean 2011]

Palmer identifizierte 4 Studien, die sich für eine metaanalytische Auswertung der Assoziation zwischen PTH-Spiegel und Gesamtmortalität eigneten. Dabei konnte kein statistisch

signifikanter Zusammenhang festgestellt werden (RR pro 100 pg / mL Zunahme des PTH-Spiegels = 1,01; 95 % KI [1,00; 1,02]). [Palmer 2011]

4.5.4.3.5.3 Zusammenfassung

Zusammenfassend gilt, dass 3 der vier für die Bestimmung der ZVT herangezogenen evidenzbasierten Leitlinien Empfehlungen zur Überwachung und zur Behandlung des PTH-Spiegels beinhalten.

Die aktuellsten KDIGO CKD 2012 Leitlinien mit Information zu dieser Frage referenzieren die Metanalyse von Palmer (2011) für die Aussage, dass keine Evidenz für einen Zusammenhang zwischen dem PTH-Spiegel und der Mortalität vorliegt. Die Publikation von Palmer (2011) selbst enthält keine Aussagen, die über die in den Leitlinien genannten Ergebnisse hinausgehen.

Wie bereits im Zusammenhang mit dem Phosphat- und dem Kalziumspiegel erwähnt, hebt dieselbe KDIGO CKD 2012 Leitlinie jedoch die Wichtigkeit des Zusammenspiels des Phosphat-, des Kalzium- und des PTH-Spiegels hervor, wobei die gleichzeitige Existenz eines hohen Phosphat- mit einem hohen Kalziumspiegels zusammen mit einem besonders hohen oder niedrigen PTH-Spiegel mit dem höchsten Mortalitätsrisiko assoziiert war.

Die vor Palmer (2011) publizierten Leitlinien führen Einzelstudien an, deren Ergebnisse als Evidenz für einen gleichgerichteten, jedoch nicht allgemein quantifizierten Zusammenhang zwischen dem PTH-Spiegel und der Mortalität gesehen werden, der ab einem Schwellenwert von 400 - 600 pg / mL, bzw. > 400 - > 600 pg / mL des PTH-Spiegels Bestand hat. Die verfügbaren Daten beziehen sich wie auch im Zusammenhang mit dem Phosphat- und dem Kalziumspiegel auf Beobachtungsstudien.

4.5.4.4 Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

Die chronische Niereninsuffizienz führt aufgrund der Beeinträchtigung des Mineralstoffwechsels unter anderem zu Beeinträchtigungen des Knochenstoffwechsels und zu einer Erhöhung des Risikos für kardiovaskuläre Erkrankungen. Phosphat-, Kalzium- und PTH-Spiegel stellen in diesem Zusammenhang wichtige direkte Verlaufsparameter dar.

Vor dem Hintergrund einer möglichen AMNOG-Bewertung von Sucroferric Oxyhydroxide stellt sich die Frage, ob diese Parameter durch IQWiG / G-BA als patientenrelevante Endpunkte anerkannt werden. Um hier eine entsprechende Argumentationsbasis für eine entsprechende Anerkennung erstellen zu können, sind zwei Fragestellungen zu untersuchen:

Welche Detailempfehlungen werden in evidenzbasierten Leitlinien hinsichtlich des Phosphat-, des Kalzium- und des PTH-Spiegels abgegeben?

Welche Evidenzlage liegt zur Assoziation einer Änderung der Phosphat-, Kalzium- sowie PTH-Spiegel und dem Mortalitätsrisiko bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz vor?

Zur Beantwortung dieser Fragen wurden die vier Therapieleitlinien untersucht, welche in der Recherche zur Bestimmung der ZVT für Sucroferric Oxyhydroxide identifiziert worden waren. Zudem wurde eine systematische Literaturrecherche in Medline und der Cochrane Library durchgeführt. Diese Recherche identifizierte eine systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse, sowie eine Einzelstudie, denen für die oben genannten Fragen relevante Aussagen zu entnehmen waren.

Insgesamt ist festzuhalten, dass alle Leitlinien in denen Aussagen zu diesem Thema getroffen werden das Monitoring und gegebenenfalls die Behandlung des Phosphat-, des Kalzium- und des PTH-Spiegels bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz empfehlen. [KDIGO 2009, KDIGO 2013, UK Renal Association 2010a] Die beiden älteren Leitlinien von 2009 und 2010 bieten beide Evidenz für einen dosisabhängigen Zusammenhang zwischen dem Phosphat-, dem Kalzium-, dem PTH-Spiegel und der Gesamtmortalität, einschließlich eines Schwellenwerts für den jeweiligen Parameter. [KDIGO 2009, UK Renal Association 2010a] Dabei ist hervorzuheben, dass diese Evidenz sich ausschließlich auf Beobachtungsstudien stützt.

Die aktuellste Leitlinie mit Aussagen zu diesem Thema, die 2013 publiziert wurde [KDIGO 2013] referenziert eine Übersichtsarbeit und Metaanalyse [Palmer 2011]. Diese stellte einen gleichgerichteten, statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Entwicklung des Phosphatspiegels und der Gesamtmortalität ab einem Schwellenwert von > 5,5 ml / dL fest. Pro 1 mg / dL Erhöhung des Phosphatspiegels wurde eine Erhöhung des Mortalitätsrisikos um 18 - 35 % beobachtet, je nachdem ob alle verfügbaren oder nur die ausreichend für Confounder adjustierten Studien in die Analyse eingeschlossen wurden. Zwar basiert dieses Ergebnis auf Beobachtungsstudien, doch zeigten alle ausreichend für Confounder adjustierten, in die Analyse eingeschlossenen Studien ein erhöhtes Sterblichkeitsrisiko bei einem Anstieg des Phosphatspiegels. Die metaanalytische Auswertung von Palmer konnte außerdem einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen einem erhöhten

Kalziumspiegel und der kardiovaskulären Mortalität feststellen. Bezüglich des PTH-Spiegels konnte auf Basis der vorhandenen Studien kein statistisch signifikanter Nachweis für einen direkten Zusammenhang mit der Gesamtmortalität erbracht werden.

Neben der Metaanalyse von Palmer (2011) bieten die aktuellsten Leitlinien mit Aussagen zu diesem Thema [KDIGO 2013] außerdem Evidenz dafür, dass der Phosphat-, der Kalzium- und der PTH-Spiegel im Zusammenhang mit dem Mortalitätsrisiko nicht nur isoliert betrachtet werden sollte, sondern dass spezifische Kombinationen des Phosphat-, des Kalzium- und des PTH-Spiegels mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert sind.

4.5.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung

4.5.4.5.1 Methodik der Leitlinienrecherche

Zur Identifikation von Leitlinien wurde die nachfolgend beschriebene Recherche durchgeführt.

Fragestellung

Für welche medikamentösen Therapien liegen aus nationalen oder internationalen S2e- bzw. S3-Leitlinien seit 2007 die stärksten Empfehlungen für die Kontrolle des Phosphatspiegels bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz vor? Die zeitliche Limitierung erfolgte zur Sicherstellung der Aktualität der Leitlinien hinsichtlich des Stands des medizinischen Wissens und der Entwicklung der therapeutischen Optionen.

Datenquellen

Die Datenquellen für die Leitliniensuche sind in Tabelle 4-485 beschrieben.

Tabelle 4-485: Datenquellen der Leitliniensuche

Ziel	**Ziel ist die Ermittlung von Leitlinien zur Kontrolle des Phosphatspiegels bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz**
Internetseiten und Datenbanken Zeitraum: ab 2007	Leitliniendatenbanken: AWMF (http: / / www.awmf.org / leitlinien / leitlinien-suche.html) G-I-N (Guidelines International Network) (http: / / www.g-i-n.net / library / international-guidelines-library) NGC (National Guideline Clearinghouse) (www.guidelines.gov) NICE Guidance (http: / / guidance.nice.org.uk) Literaturdatenbanken: MEDLINE (http: / / www.ncbi.nlm.nih.gov / pubmed) Fachspezifische Internetseiten: Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (http: / / www.dgfn.eu) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) (http: / / www.kdigo.org /) National Kidney Foundation (http: / / www.kidney.org) International Society of Nephrology (http: / / www.theisn.org) European Renal Best Practice (ERBP) (http: / / www.european-renal-best-practice.org) Caring for Australasians with Renal Impairment (CARI) (http: / / www.cari.org.au /) Canadian Society of Nephrology (https: / / www.csnscn.ca / en) European Best Practice Guidelines (EBPG) (http: / / ndt.oxfordjournals.org / content / 22 / suppl_2 / ii5.full) Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) (http: / / www.kidney.org / professionals / KDOQI / guidelines_commentaries.cfm) The Renal Association (UK) (http: / / www.renal.org / home.aspx) Japanese Society for Dialysis Therapy (http: / / www.jsdt.or.jp / index_e.html)

Die Suche erfolgte primär in Leitliniendatenbanken. Die Suchkriterien wurden auf die jeweiligen Suchoberflächen der Datenbanken und Internetseiten angepasst (siehe auch Tabelle 4-487). Einzelne Begriffe oder nach Möglichkeit entsprechende MeSH-Terms, wurden in das Suchfeld „mit allen Wörtern“ eingegeben. Wenn möglich, wurde in den Suchoberflächen die Einschränkung „im Titel / im Abstract“ verwendet. Auf einigen Seiten war die Suche von vorneherein auf Leitlinien eingeschränkt. Fehlten entsprechende Suchmasken, wurde entweder mittels einer einfachen Keyword-Suche oder per Hand gesucht. Als Suchoberfläche für Medline wurde PubMed verwendet.

Ein- und Ausschlusskriterien, Suchbegriffe

Für die Suche nach relevanten Leitlinien wurden Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt, um ein systematisches Vorgehen bei Suche und Selektion der Leitlinien zu gewährleisten.

Tabelle 4-486: Ein- und Ausschlusskriterien

Kriterium	**Beschreibung**
Indikation [E1]	Kontrolle des Phosphatspiegels bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz*
Therapie [E2]	Medikamentöse Therapie
Studienart / Design / Auswertung [E3]	Alle Leitlinien ab S2e / S3 gemäß der AWMF Klassifikation
Sprache [E4]	Englisch oder Deutsch
Publikationsjahr [E5]	Publikation zwischen 2007 und 2013
Ausschlusskriterien [A]	[A1] bis [A5]: Verletzung der Einschlusskriterien [E1] bis [E5] [A6]: (Mehrfach)Publikation ohne relevante (Zusatz)Informationen

* Patienten mit funktionierendem Nierentransplantat wurden im Rahmen dieser Suche als nicht von primärer Relevanz für die Festlegung der ZVT erachtet.

Folgende Suchbegriffe wurden bei den Recherchen herangezogen:

Deutsch:

#1 Hyperphosphatämie

#2 Chronisches Nierenversagen

#3 Dialyse

Englisch:

#4 Hyperphosphatemia

#5 Hyperphosphataemia

#6 Hyperphosphoremia

#7 Hyperphosphoraemia

#8 Chronic kidney disease

#9 Dialysis

Je nach Möglichkeit der einzelnen Suchoberfläche wurde eine Eingrenzung bzgl. Sprache (englisch oder deutsch) und Publikationsjahr ab 2007 vorgenommen.

Auf einzelnen Seiten von Fachgesellschaften oder Organisationen wurde die entsprechende Seite zur Suche nach Leitlinien / Guidelines geöffnet. Auf der spezifischen Seite wurden die obigen Begriffe als Suchwort eingegeben.

Selektion relevanter Leitlinien

Für jeden Suchlauf wurde die Anzahl Treffer pro durchsuchte Seite dokumentiert (siehe Tabelle 4-487). Die Treffer wurden jeweils unmittelbar hinsichtlich relevanter Leitlinien gemäß der definierten Ein- und Ausschlusskriterien durchgesehen. Das Aussortieren von Duplikaten erfolgte per Hand.

Auswertung der Leitlinien

Nach diesem Screening auf Basis von Titel bzw. Abstract wurden die verbleibenden Leitlinien der unterschiedlichen Institutionen im Volltext gesichtet. Auf Grundlage der Darstellung der im Zusammenhang mit der geplanten Zulassungsindikation von Sucroferric Oxyhydroxide relevanten Leitlinienempfehlungen wurden die Therapien herausgearbeitet, die in den Leitlinien am häufigsten und mit der höchsten Empfehlungsstärke empfohlen werden.

Die in der nachfolgenden Tabelle für die jeweilige Recherche angegebene Anzahl von Treffern in der Spalte „Verwendete Volltexte“ ist nicht um Doppelzählungen bereinigt. Einzelne Leitlinien können bei unterschiedlichen Recherchen identifiziert worden sein. Im Verlauf der Selektion wurden diese doppelt erfassten Quellen bereinigt.

Ergebnisse der Recherche: Trefferanzahl und verwendete relevante Leitlinien

Tabelle 4-487:Ergebnisse der Suchen vom 11.-14.03.2013

Datenbank / Internetseite	**Suchbegriffe**	**Anzahl Treffer bei elektron. Suche**	**Anzahl einge-schlosse-ner Volltexte**
Leitliniendatenbanken			
AWMF (http://www.awmf.org/leitlinien/leitlinien-suche.html) (Suche am 11.03.2013)	1) „Hyperphosphatämie“ 2) „chronisches Nierenversagen“ 3) „Nierenversagen“ 4) „Dialyse“ Jeweils separat und ohne Limite	1) 0 2) 6 3) 61 4) 56	0
G-I-N (Guidelines International Network) (http://www.g-i-n.net/library/international-guidelines-library) (Suche am 11.03.2013)	1) (hyperphosphatemia OR hyperphosphataemia OR hyperphosphoraemia OR hyperphosphoremia) 2) “chronic kidney disease” 3) “dialysis” Jeweils separat, begrenzt nach Sprache “Englisch oder Deutsch” und nach Art der Publikation „Leitlinie“	1) 1 2) 4 3) 4	1
NGC (National Guideline Clearinghouse) (www.guidelines.gov) (Suche am 14.03.2013)	1) Advanced Search mit Suchbegriffen (Keyword) „hyperphosphatemia OR hyperphosphataemia OR hyperphosphoremia OR hyperphosphoraemia” 2) Advanced Search Suchfunktion mit Suchbegriffen (Keyword) (“chronic kidney disease” OR dialysis), begrenzt auf Publikationsjahr 2007-2013	1) 10 2) 209	1
NICE Guidance (http://guidance.nice.org.uk) (Suche am 11.03.2013)	“Chronic kidney disease” eingeschränkt nach Informationstyp „guidance“	47	1
Literaturdatenbanken:			
Medline (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) (Suche am 14.03.2013)	Siehe a	101	1
Fachspezifische Internetseiten:			
Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (http://www.dgfn.eu/aktuell.html)	Manuelles Navigieren: Menüpunkt „Ärzte“, gefolgt	10	1

Datenbank / Internetseite	**Suchbegriffe**	**Anzahl Treffer bei elektron. Suche**	**Anzahl einge-schlosse-ner Volltexte**
(Suche am 11.03.2013)	von Menüpunkt „Leitlinien“		
Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) (http://www.kdigo.org/) (Suche am 12.03.2012)	Manuelles Navigieren: Menüpunkt “Clinical Practice Guidelines”	9	2
National Kidney Foundation (http://www.kidney.org) (Suche am 12.03.2013)	Suchfunktion mit Suchstring: guideline AND (hyperphosphatemia OR hyperphosphoremia	92b	0
International Society of Nephrology (http://www.theisn.org) (Suche am 12.03.2013)	Suchfunktion mit Suchstring: 1) „guideline“, „hyperphosphatemia“ mit Suchfunktion „all words“ 2 “guideline”, “dialysis” mit Suchfunktion „all words“	1) 0 2) 20c	1
European Renal Best Practice (ERBP) (http://www.european-renal-best-practice.org/) (Suche am 13.03.2013)	Manuell über Menüfunktion “ERBP Guideline publications” und dann „documents per topic“	22	0
CARI (http://www.cari.org.au) (Suche am 13.03.2013)	Manuell über Menüfunktion “guidelines”	25	0
Canadian Society of Nephrology (https://www.csnscn.ca/en) (Suche am 14.03.2013)	Suchbegriff “guideline” in Suchfunktion	18	0
European Best Practice Guidelines (http://ndt.oxfordjournals.org/content/22/suppl_2/ii5.full) (Suche am 14.03.2013)	Suche auf www.google.de nach “EBPG guideline”	36.100	0
Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) (http://www.kidney.org/professionals/kdoqi) (Suche am 14.03.2013)	Manuell über Menüfunktion „Guidelines and Commentaries“	14	0
The Renal Association (UK) (http://www.renal.org/home.aspx) (Suche am 12.03.2013)	Manuell über Menüfunktion “guidelines” und “other guidelines”	46	1
Japanese Society for Dialysis Therapy (http://www.jsdt.or.jp/index_e.html) (Suche am 12.03.2013)	Manuell über Menüfunktion “Guidelines”	6	0

[a] Suche mit Hilfe der PubMed Suchoberfläche & Advanced Search:

#1 Suchbegriff hyperphosphatemia OR hyperphosphataemia OR hyperphosphoremia OR hyperphosphoraemia

#2 Suchbegriff "chronic kidney disease" OR dialysis

#3 Suchbegriff hyperphosphatemia[MeSH Terms] OR hyperphosphatemias[MeSH Terms]

#4 Suchbegriff kidney failure, chronic[MeSH Terms]

#5 Suchbegriff renal insufficiency, chronic[MeSH Terms]

Datenbank / Internetseite	Suchbegriffe	Anzahl Treffer bei elektron. Suche	Anzahl einge-schlosse-ner Volltexte
#6 Suchbegriff dialysis[MeSH Terms] #7 Suchbegriff #3 OR #4 OR #5 OR #6 #8 Suchbegriff #1 OR #2 #9 Suchbegriff #7 OR #8, Filter: Guideline; Practice Guideline; Publication date from 2007 / 01 / 01 to 2013 / 12 / 31; Humans; English; German [b] Suche ergibt "about 110 results", tatsächliche Anzahl Treffer (siehe auch Information auf letzter Seite der Anzeige auf der Webseite): 92 [c] Suche zeigt 30 Treffer an. es lassen sich aber nur Treffer 1-20 anzeigen, auch nicht nach mehreren Versuchen an unterschiedlichen Tagen			

Folgende Leitlinien wurden als Volltext untersucht:

1. Ando, Y.; Ito, S.; Uemura, O.; Kato, T.; Kimura, G.; Nakao, T. et al. 2009., CKD Clinical Practice Guidebook. The essence of treatment for CKD patients. *Clin Exp Nephrol*, 13, (3), 191-248. [Ando 2009]

2. Blake, P.G.; Bargman, J.M.; Brimble, K.S.; Davison, S.N.; Hirsch, D.; McCormick, B.B. et al., 2011. Clinical Practice Guidelines and Recommendations on Peritoneal Dialysis Adequacy 2011. *Perit Dia .Int*, 31, (2), 218-239. [Blake 2011]

3. DH Renal NSF Team and Marie Curie Palliative Care Institute., 2008. Guidelines for LCP Drug Prescribing in Advanced Chronic Kidney Disease [online] 06.2008. *URL: http://www liv ac uk/media/livacuk/mcpcil/migrated-files/liverpool-care-pathway/pdfs/National,LCP,Renal,symptom,control,guidelines,(June,2008),(p pdf,* [Aufgerufen am 14.03.2013] [DH Renal NSF Team and Marie Curie Palliative Care Institute 2008]

4. Eknoyan, G.; Levin, A.; Levin, N.W., 2003. K / DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *American Journal of Kidney Diseases*, 42, Supplement 3, (0), 1-201. [Eknoyan 2003]

5. Hawley, C., 2006. The CARI Guidelines - Caring for Australasians with Renal Impairment: Biochemical and Haematological Targets: Serum phosphate [online] 04.2006. *URL: http://www cari org au/DIALYSIS_bht_published/Recommended%20target%20for%20Serum%20Phosphate pdf,* [Aufgerufen am 14.03.2013] [Hawley 2006]

6. Japanese Society for Dialysis Therapy, 2010. 2009 Japanese Society for Dialysis Therapy guidelines for peritoneal dialysis. *Ther Apher Dial.*, 14, (6), 489-504. [Japanese Society for Dialysis Therapy 2010]

7. Japanese Society of Nephrology, 2009. Evidence-based practice guideline for the treatment of CKD. *Clin Exp Nephrol*, 13, (6), 537-566. [Japanese Society of Nephrology 2009]

8. K/DOQI, 2005. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Children with Chronic Kidney Disease: Work Group Membership. *American Journal of Kidney Diseases*, 46, Supplement 1, S1-S121. [National Kidney Foundation 2005]

9. KDIGO, 2009. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney International (Official Journal of the International Society of Nephrology)*, 76, (Suppl 113), Sv-Svi. [KDIGO 2009]

10. KDIGO, 2013. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International supplements (Official Journal of the International Society of Nephrology)*, 3, (1), 136-150. [KDIGO 2013]

11. Klarenbach, S.W.; Moist, L.M.; Foley, R.N.; Barrett, B.J.; Madore, F.; White, C.T. et al., 2008. Clinical practice guidelines for supplemental therapies and issues. *Kidney Int Suppl* (110), S19-S24. [Klarenbach 2008]

12. Levey, A.S.; Schoolwerth, A.C.; Burrows, N.R.; Williams, D.E.; Stith, K.R.; McClellan, W., 2009. Comprehensive public health strategies for preventing the development, progression, and complications of CKD: report of an expert panel convened by the Centers for Disease Control and Prevention. *Am J Kidney Dis*, 53, (3), 522-535. [Levey 2009]

13. Madhan, K., 2010. The CARI guidelines. Quality of life. *Nephrology (Carlton.)*, 15 Suppl 1, S32-S34. [Madhan 2010]

14. MQIC, 2011. Michigan Quality Improvement Consortium Guideline: Diagnosis and Management of Adults with Chronic Kidney Disease [online] 11.2010. *URL: http://www mqic com/pdf/MQIC_2010_Diagnosis_and_Management_of_Adults_with_Chronic_Kidney_Disease_Guideline pdf,* [Aufgerufen am 14.03.2013] [MQIC 2010]

15. National Kidney Foundation, 2012. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update. *Am J Kidney Dis*, 60, (5), 850-886. [National Kidney Foundation 2012]

16. NCC-CC, 2008. Chronic kidney disease: national clinical guideline for early identification and management in adults in primary and secondary care [online] 09.2008. *URL: http://www nice org uk/nicemedia/live/12069/42116/42116 pdf,* [Aufgerufen am 14.03.2013] [NCC 2008]

17. NICE, 2011. Peritoneal dialysis NICE Clinical Guideline 125: Peritoneal dialysis in the treatment of stage 5 chronic kidney disease [online] 07.2011. *URL http://www nice org*

uk/nicemedia/live/13524/55517/55517 pdf, [Aufgerufen am 14.03.2013] [National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2011]

18. NICE, 2013. Hyperphosphataemia in chronic kidney disease NICE Clinical Guideline 157: Management of hyperphosphataemia in patients with stage 4 or 5 chronic kidney disease [online] 03.2013. *URL: http://guidance.nice.org.uk/CG157/Guidance,* [Aufgerufen am 21.03.2013] [National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2013]

19. SIGN, 2008. Diagnosis and management of chronic kidney disease; national clinical guideline No 103 [online] 06.2008. *URL: http://www sign ac uk/pdf/sign103 pdf,* [Aufgerufen am 14.03.2013] [Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 2008]

20. Stanley, M., 2010. The CARI guidelines. Peritoneal dialysis versus haemodialysis (adult). *Nephrology (Carlton.),* 15 Suppl 1, S24-S31. [Stanley 2010]

21. Tattersall, J.; Martin-Malo, A.; Pedrini, L.; Basci, A.; Canaud, B.; Fouque, D. et al., 2007. EBPG guideline on dialysis strategies. *Nephrol Dial Transplant,* 22 Suppl 2, ii5-21. [Tattersall 2007]

22. Torregrosa, J.V.; Bover, J.; Cannata, A.J.; Lorenzo, V.; de Francisco, A.L.; Martínez, I. et al., 2011. Spanish Society of Nephrology recommendations for controlling mineral and bone disorder in chronic kidney disease patients (S.E.N.-M.B.D.). *Nefrologia,* 31 Suppl 1, 3-32. [Torregrosa 2011]

23. UK Renal Association, 2009. RA Guidelines - Haemodialysis Final Draft [online] 12.2009. *URL: http://www.renal.org/Libraries/Guidelines/Haemodialysis_-_Current_version_-_01_December_2009_FINAL sflb ashx,* [Aufgerufen am 14.03.2013] [UK Renal Association 2009]

24. UK Renal Association, 2010. Clinical Practice Guideline CKD-Mineral and Bone Disorders (CKD-MBD) [online] 12.2010. *URL: http://www renal org/Libraries/Guidelines/CKD-Mineral_and_Bone_Disorders_CKD-MBD_-_FINAL_VERSION_-_06_December_2010 sflb ashx,* [Aufgerufen am 14.03.2013] [UK Renal Association 2010a]

25. UK Renal Association, 2010. Clinical Practice Guidelines Peritoneal Dialysis [online] 07.2010. *URL: http://www renal org/Libraries/Guidelines/Peritoneal_Dialysis_FINAL_-_30_July_2010 sflb ashx,* [Aufgerufen am 14.03.2013] [UK Renal Association 2010b]

26. UK Renal Association, 2011. Clinical Practice Guidelines Detection, Monitoring and Care of Patients with CKD [online] 02.2011. *URL: http://www.renal.org/Libraries/Guidelines/Detection_Monitoring_and_Care_of_Patients_with_CKD_-_Final_Version_28_February_2011 sflb ashx,* [Aufgerufen am 14.03.2013] [UK Renal Association 2011]

Nach Volltext-Analyse wurden folgende Leitlinien ausgeschlossen:

1. Ando, Y.; Ito, S.; Uemura, O.; Kato, T.; Kimura, G.; Nakao, T. et al., 2009. CKD Clinical Practice Guidebook. The essence of treatment for CKD patients. *Clin Exp Nephrol*, 13, (3), 191-248. [Ando 2009]

Ausschlussgrund: A1

2. Blake, P.G.; Bargman, J.M.; Brimble, K.S.; Davison, S.N.; Hirsch, D.; McCormick, B.B. et al., 2011. Clinical Practice Guidelines and Recommendations on Peritoneal Dialysis Adequacy 2011. *Perit Dial Int*, 31, (2), 218-239. [Blake 2011]

Ausschlussgrund: A1

3. DH Renal NSF Team and Marie Curie Palliative Care Institute., 2008. Guidelines for LCP Drug Prescribing in Advanced Chronic Kidney Disease [online] 06.2008. *URL: http://www.liv.ac.uk/media/livacuk/mcpcil/migrated-files/liverpool-care-pathway/pdfs/National,LCP,Renal,symptom,control,guidelines,(June,2008),(p pdf,* [Aufgerufen am 14.03.2013] [DH Renal NSF Team and Marie Curie Palliative Care Institute 2008]

Ausschlussgrund: A1

4. Eknoyan, G.; Levin, A.; Levin, N.W., 2003. K / DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *American Journal of Kidney Diseases*, 42, Supplement 3, (0), 1-201. [Eknoyan 2003]

Ausschlussgrund: A5

5. Hawley, C., 2006. The CARI Guidelines - Caring for Australasians with Renal Impairment: Biochemical and Haematological Targets: Serum phosphate [online] 04.2006. *URL: http://www cari org au/DIALYSIS_bht_published/Recommended%20target%20for%20Serum%20Phosphate pdf,* [Aufgerufen am 14.03.2013] [Hawley 2006]

Ausschlussgrund: A5

6. Japanese Society for Dialysis Therapy, 2010. 2009 Japanese Society for Dialysis Therapy guidelines for peritoneal dialysis. *Ther Apher Dial.*, 14, (6), 489-504. [Japanese Society for Dialysis Therapy 2010]

Ausschlussgrund: A1

7. Japanese Society of Nephrology, 2009. Evidence-based practice guideline for the treatment of CKD. *Clin Exp Nephrol*, 13, (6), 537-566. [Japanese Society of Nephrology 2009]

Ausschlussgrund: A2

8. K/DOQI, 2005. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Children with Chronic Kidney Disease: Work Group Membership. *American Journal of Kidney Diseases,* 46, Supplement 1, S1-S121. [National Kidney Foundation 2005]

Ausschlussgrund: A5

9. Klarenbach, S.W.; Moist, L.M.; Foley, R.N.; Barrett, B.J.; Madore, F.; White, C.T. et al., 2008. Clinical practice guidelines for supplemental therapies and issues. *Kidney Int Suppl* (110), S19-S24. [Klarenbach 2008]

Ausschlussgrund: A1

10. Levey, A.S.; Schoolwerth, A.C.; Burrows, N.R.; Williams, D.E.; Stith, K.R.; McClellan, W., 2009. Comprehensive public health strategies for preventing the development, progression, and complications of CKD: report of an expert panel convened by the Centers for Disease Control and Prevention. *Am J Kidney Dis*, 53, (3), 522-535. [Levey 2009]

Ausschlussgrund: A1

11. Madhan, K., 2010. The CARI guidelines. Quality of life. *Nephrology (Carlton.),* 15 Suppl 1, S32-S34. [Madhan 2010]

Ausschlussgrund: A1

12. MQIC, 2011. Michigan Quality Improvement Consortium Guideline: Diagnosis and Management of Adults with Chronic Kidney Disease [online] 11.2010. *URL: http://www mqic com/pdf/MQIC_2010_Diagnosis_and_Management_of_Adults_with_Chronic_Kidney_Disease_Guideline pdf,* [Aufgerufen am 14.03.2013] [MQIC 2010]

Ausschlussgrund: A1

13. National Kidney Foundation, 2012. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update. *Am J Kidney Dis*, 60, (5), 850-886. [National Kidney Foundation 2012]

Ausschlussgrund: A1

14. NCC-CC, 2008. Chronic kidney disease: national clinical guideline for early identification and management in adults in primary and secondary care [online] 09.2008. *URL: http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12069/42116/42116 pdf,* [Aufgerufen am 14.03.2013] [NCC 2008]

Ausschlussgrund: A2

15. NICE, 2011. Peritoneal dialysis NICE Clinical Guideline 125: Peritoneal dialysis in the treatment of stage 5 chronic kidney disease [online] 07.2011. *URL http://www.nice.org. uk/nicemedia/live/13524/55517/55517 pdf,* [Aufgerufen am 14.03.2013] [National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2011]

Ausschlussgrund: A2

16. SIGN, 2008. Diagnosis and management of chronic kidney disease; national clinical guideline No 103 [online] 06.2008. *URL: http://www sign ac uk / pdf / sign103 pdf,* [Aufgerufen am 14.03.2013] [Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 2008]

Ausschlussgrund: A2

17. Stanley, M., 2010. The CARI guidelines. Peritoneal dialysis versus haemodialysis (adult). *Nephrology (Carlton.),* 15 Suppl 1, S24-S31. [Stanley 2010]

Ausschlussgrund: A1

18. Tattersall, J.; Martin-Malo, A.; Pedrini, L.; Basci, A.; Canaud, B.; Fouque, D. et al., 2007. EBPG guideline on dialysis strategies. *Nephrol.Dial.Transplant.*, 22 Suppl 2, ii5-21. [Tattersall 2007]

Ausschlussgrund: A2

19. Torregrosa, J.V.; Bover, J.; Cannata, A.J.; Lorenzo, V.; de Francisco, A.L.; Martínez, I. et al., 2011. Spanish Society of Nephrology recommendations for controlling mineral and bone disorder in chronic kidney disease patients (S.E.N.-M.B.D.). *Nefrologia.*, 31 Suppl 1, 3-32. [Torregrosa 2011]

Ausschlussgrund: A3

20. UK Renal Association, 2009. RA Guidelines - Haemodialysis Final Draft [online] 12.2009. *URL: http://www renal org/Libraries/Guidelines/Haemodialysis_-_Current_version_-_01_December_2009_FINAL sflb ashx,* [Aufgerufen am 14.03.2013] [UK Renal Association 2009]

Ausschlussgrund: A6

21. UK Renal Association, 2010. Clinical Practice Guidelines Peritoneal Dialysis [online] 07.2010. *URL: http://www renal org/Libraries/Guidelines/Peritoneal_Dialysis_FINAL_-_30_July_2010 sflb ashx,* [Aufgerufen am 14.03.2013] [UK Renal Association 2010b]

Ausschlussgrund: A1

22. UK Renal Association, 2011. Clinical Practice Guidelines Detection, Monitoring and Care of Patients with CKD [online] 02.2011. *URL: http://www renal org/Libraries/Guidelines/Detection_Monitoring_and_Care_of_Patients_with_CKD_-*

_Final_Version_28_February_2011 sflb ashx, [Aufgerufen am 14.03.2013] [UK Renal Association 2011]

Ausschlussgrund: A2

Folgende Leitlinien wurden in die Auswertung der Empfehlungen einbezogen:

1. KDIGO, 2009. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney International (Official Journal of the International Society of Nephrology)*, 76, (Suppl 113), Sv-Svi. [KDIGO 2009]

2. KDIGO, 2013. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International supplements (Official Journal of the International Society of Nephrology)*, 3, (1), 136-150. [KDIGO 2013]

3. NICE, 2013. Hyperphosphataemia in chronic kidney disease NICE Clinical Guideline 157: Management of hyperphosphataemia in patients with stage 4 or 5 chronic kidney disease [online] 03.2013. *URL: http://guidance.nice.org.uk/CG157/Guidance,* [Aufgerufen am 21.03.2013] [National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2013]

4. UK Renal Association, 2010. Clinical Practice Guideline CKD-Mineral and Bone Disorders (CKD-MBD) [online] 12.2010. *URL: http://www.renal.org/Libraries/Guidelines/CKD-Mineral_and_Bone_Disorders_CKD-MBD_-_FINAL_VERSION_-_06_December_2010 sflb ashx,* [Aufgerufen am 14.03.2013] [UK Renal Association 2010a]

4.5.4.5.2 Methodik der Literaturrecherche in Literaturdatenbanken

Um die Frage nach dem Zusammenhang zwischen dem Phosphatspiegel und der Mortalität zu beantworten wurde zusätzlich zur Recherche innerhalb evidenzbasierter Leitlinien eine systematische Literaturrecherche in Literaturdatenbanken durchgeführt. Diese zielte darauf ab, im Volltext publizierte klinische Studien, sowie systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen zu identifizieren, anhand derer sich die Frage beantworten lässt. Die Literaturrecherche wurde in Medline und der Cochrane Library durchgeführt. Die Methodik der Recherche ist in Tabelle 4-488 dargestellt.

Tabelle 4-488:Ergebnisse der Suchen vom 24.05.2013 und vom 30.05.2013

Datenbank / Internetseite	**Suchbegriffe**	**Anzahl Treffer bei elektron. Suche**	**Zahl eingeschlossener Volltexte**
Literaturdatenbanken:			
Medline (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) (Suche am 24.05.2013)	Siehe [a]	#1) 306‘014 #2) 1‘296‘162 #3) 128‘860 #4) 1‘224 #5) 442	2
Cochrane Library (http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/) (Suche am 30.05.2013)	Eingabe folgender Suchbegriffe in die Search Manager Funktion: Phosphate OR phosphorus: Ti / ab / kw (Word variations have been searched) Mortality OR death OR died: Ti / ab / kw (Word variations have been searched) Renal dialysis OR peritoneal dialysis OR hemodialysis OR chronic kidney failure OR chronic kidney insufficiencies OR chronic kidney insufficiency: Ti / ab / kw (Word variations have been searched) Suche 1) AND Suche 2) AND Suche 3)	5’291 37’909 9’083 80 (4 Cochrane Reviews & 76 Trials)	0

[a] Suche mit Hilfe der PubMed Suchoberfläche & der Advanced Search Suchfunktion:

#1) Suchbegriff phosphorus OR phosphate

#2) Suchbegriff mortality OR death OR dead OR died

#3) Suchbegriff renal dialysis[MeSH Terms] OR peritoneal dialysis[MeSH Terms] OR chronic kidney failure[MeSH Terms] OR chronic kidney insufficiency[MeSH Terms] OR chronic kidney insufficiencies [MeSH Terms]

#4) Suche #1 AND Suche #2 AND Suche #3

#5) Suche #4 plus Filter “published in last 10 years, “Humans”, “Clinical Trial”, “Review”, “Systematic Reviews”, “Meta-Analysis”, “Clinical Trial, Phase II”, “Clinical Trial, Phase III”

Die Medline Suche ergab 442, die Cochrane Library Suche 80 Treffer. Diese wurden anhand ihres Titels und Abstracts mit Hilfe von vorher definierten Kriterien von einem Reviewer auf Ein- und Ausschluss geprüft wurden (Tabelle 4-489).

Tabelle 4-489: Ein- und Ausschlusskriterien der systematischen Literaturrecherche

Kriterium	**Beschreibung**
Fragestellung [E0]	Untersuchung der Assoziation zwischen Phosphatspiegel und Mortalität
Indikation [E1]	Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz*
Therapie [E2]	Orale Phosphatbinder
Studienart / Design [E3]	Klinische Studie oder Kontrollierte Studie oder Systematische Übersichtsarbeit mit oder ohne Meta-analyse auf Basis kontrollierter Studien
Sprache [E4]	Unbegrenzt, aber Abstract auf Englisch, Deutsch, Französisch, Italienisch oder Spanisch
Publikationsjahr [E5]	Publikation zwischen 2003 und 2013
Ausschlusskriterien [A]	[A0] bis [A5]: Verletzung der Einschlusskriterien [E0] bis [E5] [A6]: (Mehrfach)Publikation ohne relevante (Zusatz)Informationen

* Patienten mit funktionierendem Nierentransplantat wurden im Rahmen dieser Suche als nicht von primärer Relevanz erachtet.

Dieses vorläufige Titel und Abstract-Screening ergab insgesamt 24 Publikationen (24 aus der Medline Suche und 0 aus der Cochrane Suche (Volltextscreening nicht notwendig, da für das Titel-Abstract-Screening schon das gratis verfügbare ausführliche „Summary“ überprüft wurde), die anhand eines zweistufigen Volltext-Screenings auf Ein- und Ausschluss überprüft wurden (siehe unten):

Assimon, M.M.; Mousa, S.; Shaker, O.; Pai, A.B., 2010. The effect of sevelamer hydrochloride and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients: a need for more research. *Consult Pharm.*, 25, (1), 41-54. [Assimon 2010]

Ausschlussgrund: A3

Block, G.A.; Raggi, P.; Bellasi, A.; Kooienga, L.; Spiegel, D.M., 2007. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int.*, 71, (5), 438-441. [Block 2007]

Ausschlussgrund: A0

Block, G.A., 2011. Therapeutic interventions for chronic kidney disease-mineral and bone disorders: focus on mortality. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 20, (4), 376-381. [Block 2011]

Ausschlussgrund: A3

Brunner-Ziegler, S.; Froschl, B.; Hiebinger, C.; Zsifkovits, J., 2011. Effectiveness and cost-efficacy of phosphate binders in hemodialysis. *Ann Nutr Metab*, 58, (4), 315-319. [Brunner-Ziegler 2011]

Ausschlussgrund: A0

Desai, A.A.; Nissenson, A.; Chertow, G.M.; Farid, M.; Singh, I.; Van Oijen, M.G. et al., 2009. The relationship between laboratory-based outcome measures and mortality in end-stage renal disease: a systematic review. *Hemodial Int*, 13, (3), 347-359. [Desai 2009]

Ausschlussgrund: A0

DiIorio.B.; Bellasi, A.; Russo, D., 2012. Mortality in kidney disease patients treated with phosphate binders: a randomized study. *Clin J Am Soc Nephrol*, 7, (3), 487-493. [Di Iorio 2012]

Ausschlussgrund: A1

Jean, G.; Lataillade, D.; Genet, L.; Legrand, E.; Kuentz, F.; Moreau-Gaudry, X. et al., 2011. Calcium carbonate, but not sevelamer, is associated with better outcomes in hemodialysis patients: results from the French ARNOS study. *Hemodial Int*, 15, (4), 485-492. [Jean 2011]

Einschluss

Kanbay, M.; Goldsmith, D.; Akcay, A.; Covic, A., 2009. Phosphate - the silent stealthy cardiorenal culprit in all stages of chronic kidney disease: a systematic review. *Blood Purif*, 27, (2), 220-230. [Kanbay 2009]

Ausschlussgrund: A1

Kestenbaum, B.; Sampson, J.N.; Rudser, K.D.; Patterson, D.J.; Seliger, S.L.; Young, B. et al., 2005. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*, 16, (2), 520-528. [Kestenbaum 2005]

Einschluss

Kestenbaum, B.; Belozeroff, V., 2007. Mineral metabolism disturbances in patients with chronic kidney disease. *Eur J Clin Invest*, 37, (8), 607-622. [Kestenbaum 2007]

Einschluss

Mason, M.A.; Shepler, B.M., 2010. Evaluation of morbidity and mortality data related to cardiovascular calcification from calcium-containing phosphate binder use in patients undergoing hemodialysis. *Pharmacotherapy*, 30, (7), 741-748. [Mason 2010]

Ausschlussgrund: A0

Navaneethan, S.D.; Palmer, S.C.; Craig, J.C.; Elder, G.J.; Strippoli, G.F., 2009. Benefits and harms of phosphate binders in CKD: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis*, 54, (4), 619-637. [Navaneethan 2009]

Ausschlussgrund: A0

Noordzij, M.; Korevaar, J.C.; Boeschoten, E.W.; Dekker, F.W.; Bos, W.J.; Krediet, R.T., 2005. The Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Guideline for Bone Metabolism and Disease in CKD: association with mortality in dialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 46, (5), 925-932. [Noordzij 2005]

Einschluss

Noordzij, M.; Korevaar, J.C.; Dekker, F.W.; Boeschoten, E.W.; Bos, W.J.; Krediet, R.T. et al., 2008. Mineral metabolism and mortality in dialysis patients: a reassessment of the K / DOQI guideline. *Blood Purif*, 26, (3), 231-237. [Noordzij 2008]

Einschluss

Palmer, S.C.; Hayen, A.; Macaskill, P.; Pellegrini, F.; Craig, J.C.; Elder, G.J. et al., 2011. Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 305, (11), 1119-1127. [Palmer 2011]

Einschluss

Pelletier, S.; Roth, H.; Bouchet, J.L.; Drueke, T.; Hannedouche, T.; London, G. et al., 2010. [Mineral and bone status in French maintenance hemodialysis patients: a comparison of June 2005 and June 2008]. *Nephrol Ther.*, 6, (1), 11-20. [Pelletier 2010]

Ausschlussgrund: A0

St Peter, W.L.; Liu, J.; Weinhandl, E.; Fan, Q., 2008. A comparison of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality, hospitalization, and morbidity in hemodialysis: a secondary analysis of the Dialysis Clinical Outcomes Revisited (DCOR) randomized trial using claims data. *Am J Kidney Dis*, 51, (3), 445-454. [St Peter 2008]

Ausschlussgrund: A0

Suki, W.N.; Zabaneh, R.; Cangiano, J.L.; Reed, J.; Fischer, D.; Garrett, L. et al., 2007. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 72, (9), 1130-1137. [Suki 2007]

Ausschlussgrund: A0

Suki, W.N., 2008. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients: results of a randomized clinical trial. *J Ren Nutr*, 18, (1), 91-98. [Suki 2008]

Ausschlussgrund: A0

Tonelli, M.; Wiebe, N.; Culleton, B.; Lee, H.; Klarenbach, S.; Shrive, F. et al., 2007. Systematic review of the clinical efficacy and safety of sevelamer in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 22, (10), 2856-2866. [Tonelli 2007]

Ausschlussgrund: A0

Wald, R.; Sarnak, M.J.; Tighiouart, H.; Cheung, A.K.; Levey, A.S.; Eknoyan, G. et al., 2008. Disordered mineral metabolism in hemodialysis patients: an analysis of cumulative effects in the Hemodialysis (HEMO) Study. *Am J Kidney Dis*, 52, (3), 531-540. [Wald 2008]

Einschluss

Wilson, R.; Zhang, P.; Smyth, M.; Pratt, R., 2009. Assessment of survival in a 2-year comparative study of lanthanum carbonate versus standard therapy. *Curr Med Res Opin*, 25, (12), 3021-3028. [Wilson 2009]

Ausschlussgrund: A0

Yang, X.; Fang, W.; Kothari, J.; Khandelwal, M.; Naimark, D.; Jassal, S.V. et al., 2007. Clinical outcomes of elderly patients undergoing chronic peritoneal dialysis: experiences from one center and a review of the literature. *Int Urol Nephrol*, 39, (4), 1295-1302. [Yang 2007]

Ausschlussgrund: A0

Yavuz, A.; Ersoy, F.F.; Passadakis, P.S.; Tam, P.; Evaggelos, D.M.; Katopodis, K.P. et al., 2008. Phosphorus control in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int Suppl* (108), S152-S158. [Yavuz 2008]

Ausschlussgrund: A0

Der Mehrheit der mit A0 ausgeschlossenen Volltexte wurde dieser Ausschlussgrund zugeordnet, wenn sich innerhalb der Publikation keine Angaben zu einem quantifizierbaren Zusammenhang zwischen Phosphatspiegel und Mortalität finden ließen. Volltexte, die hier mit „Einschluss“ bezeichnet sind, wurden in einem zweiten Schritt des Volltextscreenings daraufhin überprüft, ob sie schon in der systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse von Palmer (2011) eingeschlossen waren. Dies traf auf alle hier mit „Einschluss“ bezeichneten Volltexte zu, außer auf Jean (2011), der nach dem Cut-off Datum für die von Palmer (2011) durchgeführte Literaturrecherche (Dezember 2010) publiziert wurde.

Nach diesem zweiten Schritt des Volltextscreenings waren demnach die systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse von Palmer (2011), sowie die Einzelstudie von Jean (2011) eingeschlossen. [Jean 2011, Palmer 2011] Die Methodik und die Ergebnisse dieser beiden Publikationen sind daher im Hauptteil dieses Dokuments detailliert dargestellt.

4.5.4.5.3 Definition der Empfehlungsstärken der Leitlinien

Tabelle 4-490: Leitlinien – Übersicht und Definition von Empfehlungsstärken

Institution und Referenz	Titel der Leitlinien	Definitionen der Empfehlungsstärken
NICE 2013 [National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2013]	Hyperphosphataemia in chronic kidney disease – Management of hyperphosphataemia in patients with stage 4 or 5 chronic kidney disease	**Strength of recommendations** Some recommendations can be made with more certainty than others. The Guideline Development Group makes a recommendation based on the trade-off between the benefits and harms of an intervention, taking into account the quality of the underpinning evidence. For some interventions, the Guideline Development Group is confident that, given the information it has looked at, most patients would choose the intervention. The wording used in the recommendations in this guideline denotes the certainty with which the recommendation is made (the strength of the recommendation). For all recommendations, NICE expects that there is discussion with the patient about the risks and benefits of the interventions, and their values and preferences. This discussion aims to help them to reach a fully informed decision (see also 'Patient-centred care'). ***Interventions that must (or must not) be used*** We usually use 'must' or 'must not' only if there is a legal duty to apply the recommendation. Occasionally we use 'must' (or 'must not') if the consequences of not following the recommendation could be extremely serious or potentially life threatening. ***Interventions that should (or should not) be used – a 'strong' recommendation*** We use 'offer' (and similar words such as 'refer' or 'advise') when we are confident that, for the vast majority of patients, an intervention will do more good than harm, and be cost effective. We use similar forms of words (for example, 'Do not offer…') when we are confident that an intervention will not be of benefit for most patients. ***Interventions that could be used*** We use 'consider' when we are confident that an intervention will do more good than harm for most patients, and be cost effective, but other options may be similarly cost effective. The choice of intervention, and whether or not to have the intervention at all, is more likely to depend on the patient's values and preferences than for a strong recommendation, and so the healthcare professional should spend more time considering and discussing the options with the patient. [Quelle: [National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2013]]

<table>
<tr><th>Institution und Referenz</th><th>Titel der Leitlinien</th><th>Definitionen der Empfehlungsstärken</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>
Box 6.1 The GRADE approach to assessing the quality of evidence for intervention studies

In the GRADE system, the following features are assessed for the evidence found for each 'critical' and each 'important' outcome from a systematic review:
• study limitations (risk of bias): assessing the 'internal validity' of the evidence
• inconsistency: assessing heterogeneity or variability in the estimates of treatment effect across studies
• indirectness: assessing the degree of differences between the population, intervention, comparator for the intervention and outcome of interest
• imprecision (random error): assessing the extent to which confidence in the effect estimate is adequate to support a particular decision
• publication bias: assessing the degree of selective publication of studies.
Other considerations (for observational studies only):
• effect size
• effect of all plausible confounding
• evidence of a dose–response relationship.
The quality of evidence is classified as high, moderate, low or very low (see GRADE website for definitions).

The approach taken by NICE differs from the standard GRADE system in two ways:
• It also integrates a review of the quality of cost-effectiveness studies.
• It has no 'overall summary' labels for the quality of the evidence across all outcomes or the strength of a recommendation, but uses the wording of recommendations to reflect t strength of the recommendation (see section 9.3.3).

[Quelle: [National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2013]]
</td></tr>
<tr><td>KDIGO CKD 2012 [KDIGO 2013]</td><td>KDIGO 2012 Clinical Practice Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease</td><td>
Table 43 | KDIGO nomenclature and description for grading recommendations
<table>
<tr><th></th><th colspan="2">Implications</th><th></th></tr>
<tr><th>Grade*</th><th>Patients</th><th>Clinicians</th><th>Policy</th></tr>
<tr><td>Level 1
'We recommend'</td><td>Most people in your situation would want the recommended course of action and only a small proportion would not.</td><td>Most patients should receive the recommended course of action.</td><td>The rec a candi perform</td></tr>
<tr><td>Level 2
'We suggest'</td><td>The majority of people in your situation would want the recommended course of action, but many would not.</td><td>Different choices will be appropriate for different patients. Each patient needs help to arrive at a management decision consistent with her or his values and preferences.</td><td>The rec substan stakeho determi</td></tr>
</table>
Abbreviation: KDIGO, Kidney Disease: Improving Global Outcomes.
*The additional category "Not Graded" was used, typically, to provide guidance based on common sense or where the topic does not The most common examples include recommendations regarding monitoring intervals, counseling, and referral to other clinical spec are generally written as declarative statements, but are not meant to be interpreted as being stronger recommendations than Le

Table 44 | Determinants of strength of recommendation
<table>
<tr><th>Factor</th><th>Comment</th></tr>
<tr><td>Balance between desirable and undesirable effects</td><td>The larger the difference between the desirable and undesirable effects, the m is warranted. The narrower the gradient, the more likely a weak recommend</td></tr>
<tr><td>Quality of the evidence</td><td>The higher the quality of evidence, the more likely a strong recommendatio</td></tr>
<tr><td>Values and preferences</td><td>The more variability in values and preferences, or more uncertainty in values weak recommendation is warranted.</td></tr>
<tr><td>Costs (resource allocation)</td><td>The higher the costs of an intervention—that is, the more resources consum recommendation is warranted.</td></tr>
</table>
Reproduced from Going from evidence to recommendations. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al.[734] BMJ 336: 1049-1051, 2008 with Ltd.; accessed http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2376019/pdf/bmj-336-7652-analysis-01049.pdf
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>Institution und Referenz</th><th>Titel der Leitlinien</th><th>Definitionen der Empfehlungsstärken</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>
Table 40 | GRADE system for grading quality of evidence
<table>
<tr><th>Step 1: Starting grade for quality of evidence based on study design</th><th>Step 2: Reduce grade</th><th>Step 3: Raise grade</th><th>Final grade for</th></tr>
<tr><td>Randomized trials = High

Observational study = Low

Any other evidence = Very low</td><td>Study quality
-1 level if serious limitations
-2 levels if very serious limitations

Consistency
-1 level if important inconsistency

Directness
-1 level if some uncertainty
-2 levels if major uncertainty

Other:
-1 level if sparse or imprecise data[c]
-1 level if high probability of reporting bias</td><td>Strength of association
+1 level is strong[a], no plausible confounders
+2 levels if very strong[b], no major threats to validity
Other
+1 level if evidence of a dose-response gradient
+1 level if all residual plausible confounders would have reduced the observed effect</td><td>High = Further
in the estimate

Moderate = Fur
important impa
and may chang

Low = Further
impact on confi
the estimate

Very low = Any</td></tr>
</table>
Abbreviation: GRADE, Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation.
[a]Strong evidence of association is defined as 'significant relative risk of >2 (<0.5)' based on consistent evidence from two or mor confounders.
[b]Very strong evidence of association is defined as 'significant relative risk of >5 (<0.2)' based on direct evidence with no major
[c]Sparse if there was only one study or if the results include just a few events or observations and were uninformative. Imprecise greater than 1 or confidence limits are <0.5 to >2.0
Adapted by permission from Macmillan Publishers Ltd: Kidney International. Uhlig K, Macleod A, Craig J et al.[72,5] Grading evidence a guidelines in nephrology: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int 2006; 70: 2058 ki/journal/v70/n12/pdf/5001875a.pdf

Table 41 | Final grade for overall quality of evidence
<table>
<tr><th>Grade</th><th>Quality of evidence</th><th>Meaning</th></tr>
<tr><td>A</td><td>High</td><td>We are confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.</td></tr>
<tr><td>B</td><td>Moderate</td><td>The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.</td></tr>
<tr><td>C</td><td>Low</td><td>The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.</td></tr>
<tr><td>D</td><td>Very low</td><td>The estimate of effect is very uncertain, and often will be far from the truth.</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>UK Renal Association 2010 [UK Renal Association 2010a]</td><td>Clinical Practice Guideline – CKD-Mineral and Bone Disorders (CKD-MBD)</td><td>As with other Renal Association Clinical Practice Guidelines, the modifirecommendation, assessment, development and evaluation) system is system defines both the strength of the recommendations and the level o each is based (1). It classifies recommendations as "strong" (Grade 1) or " upon benefits, risks, burden and cost. The quality or level of evidence (Grade A), moderate (Grade B), low (Grade C) or very low (D) depend study design, directness of evidence and consistency of results.</td></tr>
</table>

Institution und Referenz	Titel der Leitlinien	Definitionen der Empfehlungsstärken
KDIGO CKD-MBD 2009 [KDIGO 2009]	KDIGO Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease- Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)	

Table 10 | Implications of the strength of a recommendation

	Implications		
Grade	Patients	Clinicians	Polic
Level 1 'We recommend'	Most people in your situation would want the recommended course of action and only a small proportion would not.	Most patients should receive the recommended course of action.	The r as a p
Level 2 'We suggest'	The majority of people in your situation would want the recommended course of action, but many would not.	Different choices will be appropriate for different patients. Each patient needs help to arrive at a management decision consistent with her or his values and preferences.	The r deba befor

Table 11 | Determinants of the strength of a recommendation[23]

Factor	Comment
Balance between desirable and undesirable effects	The larger the difference between the desirable and undesirable effects, the r recommendation is warranted. The narrower the gradient, the more likely a w
Quality of the evidence	The higher the quality of evidence, the more likely a strong recommendation
Values and preferences	The more variability in values and preferences, or the more uncertainty in val the more likely a weak recommendation is warranted.
Costs (resource allocation)	The higher the costs of an intervention—that is, the more resources consume recommendation is warranted.

Table 7 | GRADE system for grading quality of evidence for an outcome

Step 1: Starting grade for quality of evidence based on study design	Step 2: Reduce grade	Step 3: Raise grade
	Study quality	*Strength of association*
	–1 level if serious limitations	+1 level is strong,[b] no plausible c
High for randomized trial	–2 levels if very serious limitations	consistent and direct evidence
Moderate for quasi-randomized trial	*Consistency* –1 level if important inconsistency	+2 levels if very strong,[c] no ma threats to validity and direct ev
Low for observational study	*Directness*	*Other*
	–1 level if some uncertainty	+1 level if evidence of a dose-r
Very Low for any other evidence	–2 levels if major uncertainty	gradient
	Other	+1 level if all residual plausible
	–1 level if sparse or imprecise data	would have reduced the obser
	–1 level if high probability of reporting bias	

GRADE, Grades of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation; RR, relative risk.
[a]The highest possible grade is 'high' and the lowest possible grade is 'very low'.
[b]Strong evidence of association is defined as 'significant RR of >2 (<0.5)' based on consistent evidence from two or more o confounders.
[c]Very strong evidence of association is defined as 'significant RR of >5 (<0.2)' based on direct evidence with no major threats to
Modified with permission from Uhlig (2006).[22] and Atkins (2004)[14]

Table 8 | Final grade for overall quality of evidence[23]

Grade	Quality of evidence	Meaning
A	High	We are confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
B	Moderate	The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.
C	Low	The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
D	Very low	The estimate of effect is very uncertain, and often will be far from the truth.

4.5.4.5.4 Supplementary Tables der KDIGO CKD-MBD 2009 Leitlinie [KDIGO 2009]

Supplemental Table 14. Overview Table of selected studies demonstrating the risk relationships between biochemical parameters of Ca, P, CaXP, and mortality in CKD Stages 3-5 and 5D

Author, Year Database	N Follow-up Country	Mortality Ascertainment: Categorization	Categorization or Comparison [Measurement technique]: P (mmol/L)	Ca (mmol/L)	CaXP (mmol²/L²)
CKD Stage 5D on HD					
Kalantar-Zadeh, 2006[86] DaVita	58 349 24 mo USA	nd[a] nd	<0.97 to ≥2.91 in 0.32 mmol/L increments (*a priori*)	<2.0 to ≥2.74 in 0.12 mmol/L increments (*a priori*) [adjusted]	<2.42 to ≥6.46 in 0.40 mmol²/L² increments (*a priori*) [nd]
Block, 2004[24] Fresenius	40 538 12 to 18 mo USA	nd[b] nd	<0.97 to ≥2.91 in 0.32 mmol/L increments (*a priori*)	<2.0 to ≥2.74 in 0.12 mmol/L increments (*a priori*) [measured] <2.0 to ≥2.74 in 0.12 mmol/L increments (*a priori*) [adjusted]	<2.42 to ≥6.46 in 0.40 mmol²/L² increments (*a priori*) [nd]
Tentori, 2008[87] DOPPS I, DOPPS II, DOPPS III	25 588 17 mo Multicenter, International	nd[c] -All-cause -Cardiovascular	<0.52 to >3.23 in 0.16 mmol/L increments	<1.90 to >2.99 in 0.12 mmol/L increments	—
Young, 2005[88] DOPPS	17 236 nd France, Germany, Italy, Japan, Spain, UK, USA	Standardized questionnaires of medical records[d] -All-cause -Cardiovascular	<0.81 to >2.26 in 0.16 mmol/L increments Continuous	<1.95 to ≥2.84 in 0.10 -0.15 mmol/L increments [corrected] Continuous [corrected]	<3.23 to >5.65 in 0.40 mmol²/L² increments [unadjusted] Continuous [unadjusted]
Ganesh, 2001[89] CMAS & DMMS Waves 1, 3, 4	12 833 24 mo USA	HCFA[e] -All-cause -Coronary artery disease -Other cardiac -Sudden death -Cerebrovascular -Infection -Other -Unknown -Missing	Continuous >2.10 vs. 0.77-2.10	—	0.81 mmol²/L² higher [nd]
Block, 1998[90] CMAS & DMMS Wave 1	6407 24 mo USA	nd[f] nd	Quintiles (0.36-1.45, 1.42-1.78, 1.81-2.10, 2.13-2.52, 2.55-5.46) >2.10 vs. 0.77-2.10 Continuous	Quintiles (0.92-2.15, 2.17-2.27, 2.30-2.37, 2.40-2.52, 2.54-4.37) [uncorrected] Quintiles (nd) [corrected]	Quintiles (1.13-3.39, 3.47-4.20, 4.28-4.48, 4.92-5.81, 5.89-10.65) [uncorrected] Quintiles (nd) [corrected]
Kimata, 2007[91] J-DOPPS 1, 2	5041 Mean 19 mo Japan	nd[g] -All-cause -Cardiovascular	Continuous	Continuous [corrected]	Continuous [uncorrected]

Author, Year Database	N Follow-up Country	Mortality Ascertainment: Categorization	Categorization or Comparison [Measurement technique]: P (mmol/L)	Ca (mmol/L)	CaXP (mmol²/L²)
CKD Stage 5D on HD/PD					
Noordzij, 2005[92] NECOSAD	1629 Up to 90 mo[h] Netherlands	nd[f] nd	Less than, at, or greater than KDOQI target (1.13-1.78 mmol/L)	Less than, at, or greater than KDOQI target (2.10-2.37 mmol/L) [corrected]	At or greater than KDOQI target (4.44 mmol²/L²) [corrected]
CKD Stages 2-5					
Kestenbaum, 2005[93] VA CHIPS	6730 CKD 2-5[i] Median 25 mo USA	nd[k] nd	<0.81 to ≥1.61 in 0.16 mmol/L increments Continuous	—	—
Menon, 2005[94] MDRD	840 CKD 3-4 Median 124 mo USA	National Death Index[l] -All-cause -Cardiovascular	Continuous	—	Continuous [nd]
CKD Stages 2-5T					
Schaeffner, 2007[95] OeDTR	733 Median 73 mo Austria	nd[m] - All-cause	Quintiles (≤0.84, 0.85-0.96, 0.97-1.08, 1.09-1.22, ≥1.23)	Quintiles (≤2.25, 2.26-2.32, 2.33-2.40, 2.41-2.49, ≥2.50)	Quintiles (≤2.00, ,2.00-2.29, 2.29-2.57, 2.57-2.89 ≥2.90)
Egbuna, 2007[96] SMH	303 64 mo USA	nd[n] -All-cause	≤0.81 to >1.45 in 0.16 mmol/L increments at 3, 6, 12 mo post-transplant	≤2.12 to >2.74 in 0.12 mmol/L increments at 3, 6, 12 mo post-transplant	<2.02 to >3.63 in 0.40 mmol²/L² increments at 3, 6, 12 mo post-transplant

CaXP, calcium-phosphorus product; CMAS, Case Mix Adequacy Study (US Renal Data System); DMMS, Dialysis Morbidity and Mortality Study (US Renal Data System); DOPPS, Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study; HCFA, Health care Financing Administration ESRD Death Notification Form (HCFA-2746-U3); HD, hemodialysis; J-DOPPS 1, 2 , DOPPS conducted in Japan Phase I and Phase II; KDOQI, Kidney Disease Outcomes Quality Initiative; MDRD, Modification of Diet in Renal Disease Study; N, number of subjects; nd, not documented; NECOSAD, Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis; OeDTR, Austrian Dialysis and Transplant Registry; SMH, Strong Memorial Hospital solid organ transplant program; VA CHIPS, Veterans' Affairs Consumer Information and Performances Sets data system.

Annotations:

a. Case-mix–adjusted models included additional covariates: age, gender, race and ethnicity, diabetes mellitus, vintage, primary insurance, marriage status, and standardized mortality ratio of the dialysis clinic during entry quarter, continuous values of Kt/V, dialysate Ca concentration, and administered doses of each of vitamin D analogs within each calendar quarter. Case-mix and MICS-adjusted models included all of the above-mentioned covariates plus 11 indicators of nutritional status and inflammation, including the time-varying body mass index, averaged dose of rHuEPO in each calendar quarter, and the nine above-mentioned time-varying laboratory values.

b. Unadjusted, case-mix–adjusted and multivariate-adjusted analyses were reported. For all analyses, case-mix adjustment refers to adjustment for age, gender, race or ethnicity, diabetes, and vintage. Multivariable adjustment refers to case mix plus body weight, URR, serum albumin, creatinine, predialysis BUN, bicarbonate, cholesterol, hemoglobin, ferritin, and aluminum. P models simultaneously adjusted for Ca + PTH, Ca models simultaneously adjusted for P + PTH, PTH models simultaneously adjusted for P + Ca.

c. Models were adjusted for case mix, comorbidities, baseline hemoglobin, albumin, normalized protein catabolic rate, single-pool Kt/V, prior PTx, and the other mineral metabolism markers. To test the relationship between facilities' control of mineral metabolism markers and mortality, models were adjusted for the percentage of patients at a facility with values of other markers in each risk category for Ca, P, and PTH.

d. Stratified by country and adjusted for dialysate Ca concentration, age, gender, race, duration of ESRD, hemoglobin, albumin, Kt/V, and the following comorbid conditions: coronary artery disease, congestive heart failure, other cardiac disease, HTN, cerebrovascular disease, peripheral vascular disease, DM, lung disease, cancer (excluding skin), HIV/AIDS, GI bleeding, neurologic disease, psychiatric disease, and recurrent cellulitus. P analysis adjusted for serum concentrations of Ca and PTH; Ca analysis adjusted for serum concentrations of P and PTH; CaXP analysis adjusted for serum concentrations of PTH; PTH analysis adjusted for serum concentrations of P and Ca.

e. The main analyses were adjusted for patient age at study start, duration of ESRD, gender, race, cause of ESRD, and noncardiovascular comorbid conditions.

f. Main analyses were adjusted for age at onset of ESRD, race, sex, active smoking, and the presence of diabetes, neoplasm, or AIDS.

Supplemental Table 24. Overview Table of selected studies demonstrating the risk relationships between hormonal parameters of PTH, vitamin D, and mortality in CKD Stages 3-5 and 5D

Author, Year Database	N Follow-up Country	Mortality Ascertainment Categorization	Categorization or Comparison [Measurement technique] PTH (pmol/L)	25 Vit D (nmol/L)	1, 25 Vit D (pmol/L)
CKD Stage 5D on HD					
Kalantar-Zadeh, 2006[85] DaVita	58 349 24 mo USA	nd[a] nd	<10.6 to ≥74.2 in 10.6 pmol/L increments (*a priori*) [Nichols intact 1st gen. IRMA]	—	—
Block, 2004[24] Fresenius	40 538 12 to 18 mo USA	nd[b] nd	<15.9, 15.9-31.8, 31.8-63.6, >63.6 (*a priori*) [nd]	—	—
Tentori, 2008[87] DOPPS I, DOPPS II, DOPPS III	25 588 17 mo Multicenter, International	nd[c] -All-cause -Cardiovascular	<5.4 to >68.9 in 5.3 pmol/L increments	—	—
Young, 2005[88] DOPPS	17 236 nd France, Germany, Italy, Japan, Spain, UK, USA	Standardized questionnaires of medical records[d] -All-cause -Cardiovascular	Continuous [nd]	—	—
Ganesh, 2001[89] CMAS & DMMS Waves 1, 3, 4	12 833 24 mo USA	HCFA[e] -All-cause -Coronary artery disease -Other cardiac -Sudden death -Cerebrovascular -Infection -Other -Unknown -Missing	Quintiles (0-3.4, 3.5-9.5, 9.6-20.9, 21.0-52.5, 52.6-1004.5) [nd]	—	—
Block, 1998[90] CMAS & DMMS Wave 1	6407 24 mo USA	nd[f] nd	Quintiles (0-3.5, 3.6-9.6, 9.8-21.9, 22.0-54.1, 54.2-1007.0) [nd] Continuous (log PTH) [nd]	—	—
Kimata, 2007[91] J-DOPPS 1, 2	5041 Mean 19 mo Japan	nd[g] -All-cause -Cardiovascular	Continuous [intact]	—	—
Wolf, 2007[115] ArMORR	825 3 mo USA	nd[h] nd	—	<25, 25-75, >75 [nd] Continuous	<13, 16-34, >34 [nd] Continuous
Wang, 2008[116]	230 36 mo China	nd[i] -All-cause -Cardiovascular	—	≤45.7 or >45.7	—

Author, Year Database	N Follow-up Country	Mortality Ascertainment Categorization	Categorization or Comparison [Measurement technique] PTH (pmol/L)	25 Vit D (nmol/L)	1, 25 Vit D (pmol/L)
Inaguma, 2008[117]	226 Up to 72 mo Japan	ndi -All-cause	—	—	<52 or ≥52
CKD Stage 5D on HD/PD					
Noordzij, 2005[92] NECOSAD	1629 Up to 90 mo[k] Netherlands	ndl nd	Less than, at, greater than KDOQI target (15.9-31.8) [intact]	—	—
Melamed, 2007[118] CHOICE	515 35 mo (median) USA	nd[m] -All-cause	Total PTH: <15.9, 15.9-31.8, >31.8 1-84 PTH: <8.5, 8.5-17.0, >17.0 7-84 PTH: <7.4, 7.4-14.8, >14.8 1-84 PTH/7-84 PTH Ratio: <1.0, 1.0-1.3, >1.4	—	—
Melamed, 2008[119] NHANES III	743 104 mo (median) US	nd[n] -All-cause		<44, 44-61, 61-80, >80 [Diasorin RIA kit]	

ArMORR, Accelerated Mortality on Renal Replacement; CHOICE, Choices for Healthy Outcomes in Caring for End-Stage Renal Disease; CMAS, Case Mix Adequacy Study (US Renal Data System); CKD, chronic kidney disease; DMMS, Dialysis Morbidity and Mortality Study (US Renal Data System); DOPPS, Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study; HCFA, Health care Financing Administration ESRD Death Notification Form (HCFA-2746-U3); HD, hemodialysis; J-DOPPS 1, 2 , DOPPS conducted in Japan Phase I and Phase II; IRMA, immunoradiometric assay; KDOQI, Kidney Disease Outcomes Quality Initiative; N, number of subjects; nd, not documented; NECOSAD, Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis; PD, peritoneal dialysis; PTH, parathyroid hormone; RIA, radioimmunoassay.

Annotations:

a. Case-mix adjusted models included additional covariates: age, gender, race and ethnicity, diabetes mellitus, vintage, primary insurance, marriage status, and standardized mortality ratio of the dialysis clinic during entry quarter, continuous values of Kt/V, dialysate calcium concentration, and administered doses of each of vitamin D analogs within each calendar quarter. Case-mix and MICS adjusted models included all of the above-mentioned covariates plus 11 indicators of nutritional status and inflammation including the time-varying body mass index, averaged dose of rHuEPO in each calendar quarter, and the nine above-mentioned time-varying laboratory values.

b. Unadjusted, case-mix adjusted and multivariate adjusted analyses were reported. For all analyses, case mix adjustment refers to adjustment for age, gender, race or ethnicity, diabetes, and vintage. Multivariable adjustment refers to case mix plus body weight, URR, serum albumin, creatinine, predialysis BUN, bicarbonate, cholesterol, hemoglobin, ferritin, and aluminum. Phosphorus models simultaneously adjusted for calcium + PTH, calcium models simultaneously adjusted for phosphorus + PTH, PTH models simultaneously adjusted for phosphorus + calcium.

c. Models were adjusted for case-mix, comorbidities, baseline hemoglobin, albumin, normalized protein catabolic rate, single-pool Kt/V, prior PTx, and the other mineral metabolism markers. Vitamin D prescription was added as an additional covariate to the PTH models in sensitivity analysis. To test the relationship between facilities' control of mineral metabolism markers and mortality, models were adjusted for the percentage of patients at a facility with values of other markers in each risk category for calcium, phosphorus, and PTH.

d. Stratified by country and adjusted for dialysate calcium concentration, age, gender, race, duration of ESRD, hemoglobin, albumin, Kt/V, and the following comorbid conditions: coronary artery disease, congestive heart failure, other cardiac disease, HTN, cerebrovascular disease, peripheral vascular disease, DM, lung disease, cancer (excluding skin), HIV/AIDS, GI bleeding, neurologic disease, psychiatric disease, and recurrent cellulitus. Phosphorus analysis adjusted for serum concentrations of calcium and PTH; calcium analysis adjusted for serum concentrations of phosphorus and PTH; CaXP analysis adjusted for serum concentrations of PTH; PTH analysis adjusted for serum concentrations of phosphorus and calcium.

e. The main analyses were adjusted for patient age at study start, duration of ESRD, gender, race, cause of ESRD, and noncardiovascular comorbid conditions.

f. Main analyses were adjusted for age at onset of ESRD, race, sex, active smoking, and the presence of diabetes, neoplasm, or AIDS.

g. Cox survival models were adjusted for age, sex, duration of ESRD, single-pool Kt/V, serum albumin, hemoglobin, dialysate Ca concentration, and the following comorbid conditions present at study entry: coronary artery disease, congestive heart failure, other cardiac disease, HTN, cerebrovascular disease, peripheral vascular disease, DM, lung disease, cancer (excluding skin), HIV/AIDS, GI bleeding, neurologic disease, psychiatric disease, and recurrent cellulitus.

h. The reference groups were subjects receiving therapy in the highest vitamin D groups (25D>30ng/mL; 1,25D > 13pg/mL.). Other covariates included age, sex, race, etiology of renal failure, standardized mortality rates, blood pressure, vascular access, albumin, creatinine, PTH, calcium phosphorus, hemoglobin, and a past medical history of coronary artery disease, stroke, malignancy, or congestive heart failure.

i. Covariates adjusted in stepwise multivariable Cox regression models were age, sex, diabetes mellitus, coronary artery disease, duration of dialysis, residual GFR, biochemical [hemoglobin, LDL cholesterol, C-reactive protein, serum phosphorus] and nutritional [serum albumin, subjective global assessment], echocardiographic markers [left ventricular mass index and left ventricular volume index].

j. Multivariate model for all-cause mortality was adjusted for age, diabetes, hemoglobin, albumin, BUN, estimated GFR, total cholesterol, use of an angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker.

k. Median 2.3 y (HD), 2.4 y (PD).

l. Adjustment for the possible confounding effects of age, Davies comorbidity score, primary kidney disease, SGA, albumin level, Kt/Vurea per week, and hemoglobin level. Supplementary adjustments for laboratory parameters related to mineral metabolism were made for phosphorus and iPTH in analyses on the effects of calcium. Similarly, we made additional adjustments for calcium and iPTH levels in analyses of phosphorus, for iPTH levels in analyses of CaXP product, and for calcium and phosphorus levels in analyses of iPTH.

m. Adjustment for the potential confounders: age, race, sex, baseline modality, smoking, diabetes mellitus, index of coexistent diseases, referral time, employment, IV calcitriol use, BMI, log C-reactive protein, albumin, hemoglobin, Ca and P.

n. Because serum 25(OH)D levels vary by season, all multivariate analyses were adjusted for season of examination. Inclusion in the final model was based on the variable of interest being associated with both 25(OH)D levels and mortality (P <0.20) and on a priori determination of confounders of the association between 25(OH)D levels and mortality. Covariates included in the final model were age, sex, race, season, hypertension, history of CVD, diabetes mellitus, smoking, body mass index (BMI), high density lipoprotein cholesterol, total cholesterol, the use of cholesterol-lowering medications, eGFR categories, serum albumin level, log urinary albumin to creatinine ratio, log C-reactive protein, physical activity level, vitamin D supplementation, and low SES.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studienberichte und zusätzliche Auswertungen zur PA-CL-05A/05B-Studie:

(1) CSR PA-CL-05A [Vifor Pharma 2012b]

(2) CSR PA-CL-05B [Vifor Pharma 2013]

(3) CSR PA-CL-05A/05B [Vifor Pharma 2013]

(4) Zusätzliche Analysen zur PA-CL-05A/05B-Studie [Vifor Pharma 2014]

Publikationen zur PA-CL-05A/05B-Studie

(1) Floege, J.; Covic, A.; Ketteler, M.; Rastogi, A.; Chong, E. et al. Efficacy and safety of a novel iron-based phosphate binder in dialysis patients, in a Phase III study. Kidney international 2014. doi:10.1038/ki.2014.58 accepted 2 January 2014 [Floege 2014]

Studienregistereinträge zur PA-CL-05A und PA-CL-05B-Studie

(1) ClinicalTrials.gov [Vifor Inc. 2014b] EU Clinical Trials [Vifor (International) Inc. 2010a] PharmNet.Bund [Vifor (International) Inc. Switzerland 2010a] ICTRP [Vifor (International) Inc. 2012b]

(2) ClinicalTrials.gov [Vifor Inc. 2014c] EU Clinical Trials [Vifor (International) Inc. 2010b] PharmNet.Bund [Vifor (International) Inc. Switzerland 2010b] ICTRP [Vifor (International) Inc. 2012c]; [Vifor Inc. 2013]

Studienberichte und zusätzliche Auswertungen zur PA-CL-03A-Studie:

(1) CSR PA-CL-03A [Vifor Pharma 2012a]

(2) Zusätzliche Analysen zur PA-CL-03A-Studie [Vifor Pharma 2014]

Publikationen zur PA-CL-03A-Studie

(1) Wüthrich RP, Chonchol M, Covic A, Gaillard S, Chong E, Tumlin JA. Randomized clinical trial of the iron-based phosphate binder PA21 in hemodialysis patients. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN 2013 Feb;8(2):280-9. [Wüthrich 2013]

Studienregistereinträge zur PA-CL-03A-Studie

(1) ClinicalTrials.gov [Vifor Inc. 2014a] EU Clinical Trials [Vifor (International) Inc. 2008] PharmNet.Bund [Vifor (International) Inc. Switzerland 2008] ICTRP [Vifor (International) Inc. 2013] [Vifor Inc. 2012]

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), 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. Ando, Y.; Ito, S.; Uemura, O.; Kato, T.; Kimura, G. et al. 2009. Preface: New CKD guidebook from the Japanese Society of Nephrology. Clin Exp Nephrol, 13:191-248.

2. Arbor Research Collaborative for Health. 2011a. DOPPS 4 (2011) Age, by country. Verfügbar unter: http://www.dopps.org/annualreport/html/cens_age_mostrec2011.htm [Zugriffsdatum: 11.09.2014].

3. Arbor Research Collaborative for Health. 2011b. DOPPS 4 (2011) Body-mass index, by country. Verfügbar unter: http://www.dopps.org/annualreport/html/bmi_mostrec2011.htm [Zugriffsdatum: 11.09.2014].

4. Arbor Research Collaborative for Health. 2011c. DOPPS 4 (2011) Male sex, by country. Verfügbar unter: http://www.dopps.org/annualreport/html/gender_c_mostrec2011.htm [Zugriffsdatum: 11.09.2014].

5. Arbor Research Collaborative for Health. 2011d. DOPPS 4 (2011) Race/ethnicity, by country. Verfügbar unter: http://www.dopps.org/annualreport/html/race_r_c_mostrec2011.htm [Zugriffsdatum: 11.09.2014].

6. Arbor Research Collaborative for Health. 2011e. DOPPS Germany: Diabetes as Cause of ESRD, by cross-section. Verfügbar unter: http://www.dopps.org/annualreport/html/diabetic_c_Germany2011.htm [Zugriffsdatum: 11.09.2014].

7. Arenas, M. D.; Malek, T.; Alvarez, U. F.; Gil, T. M.; Moledous, A. 2010. [Phosphorus binders: preferences of patients on haemodialysis and its impact on treatment compliance and phosphorus control]. Nefrologia., 30 (5):522-530.

8. Assimon, M. M.; Mousa, S.; Shaker, O.; Pai, A. B. 2010. The effect of sevelamer hydrochloride and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients: a need for more research. Consult Pharm., 25(1):41-54.

9. Blake, P. G.; Bargman, J. M.; Brimble, K. S.; Davison, S. N.; Hirsch, D. et al. 2011. Clinical Practice Guidelines and Recommendations on Peritoneal Dialysis Adequacy 2011. Perit.Dial.Int, 31(2):218-239.

10. Block, G. A. 2011. Therapeutic interventions for chronic kidney disease-mineral and bone disorders: focus on mortality. Curr.Opin.Nephrol.Hypertens., 20(4):376-381.

11. Block, G. A.; Hulbert-Shearon, T. E.; Levin, N. W.; Port, F. K. 1998. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation, 31(4):607-17.

12. Block, G. A.; Klassen, P. S.; Lazarus, J. M.; Ofsthun, N.; Lowrie, E. G. et al. 2004. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. J Am Soc.Nephrol., 15(8):2208-2218.

13. Block, G. A.; Raggi, P.; Bellasi, A.; Kooienga, L.; Spiegel, D. M. 2007. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. Kidney Int., 71(5):438-441.

14. Brazier, J. E. J., N.; Kind, P. 1993. Testing the validity of the EuroQol and comparing it with the SF-36 health survey questionnaire. Quality of Life Research 2:169-180.

15. Brunner-Ziegler, S.; Froschl, B.; Hiebinger, C.; Zsifkovits, J. 2011. Effectiveness and cost-efficacy of phosphate binders in hemodialysis. Ann.Nutr.Metab, 58(4):315-319.

16. Chiu, Y. W. 2009. Pill burden, adherence, hyperphosphatemia, and quality of life in maintenance dialysis patients. J Am Soc. Nephrol. , 4(6):1089-1096.

17. Covic, A.; Kothawala, P.; Bernal, M.; Robbins, S.; Chalian, A. et al. 2009. Systematic review of the evidence underlying the association between mineral metabolism disturbances and risk of all-cause mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular events in chronic kidney disease. Nephrol.Dial.Transplant., 24(5):1506-1523.

18. Desai, A. A.; Nissenson, A.; Chertow, G. M.; Farid, M.; Singh, I. et al. 2009. The relationship between laboratory-based outcome measures and mortality in end-stage renal disease: a systematic review. Hemodial.Int., 13(3):347-359.

19. DH Renal NSF Team and Marie Curie Palliative Care Institute. 2008. Guidelines for LCP Drug Prescribing in Advanced Chronic Kidney Disease June 2008. Verfügbar unter: http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20130107105354/http://dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/documents/digitalasset/dh_085997.pdf [Zugriffsdatum: 14.05.2014].

20. Di Iorio, B.; Bellasi, A.; Russo, D. 2012. Mortality in kidney disease patients treated with phosphate binders: a randomized study. Clin J Am Soc.Nephrol., 7(3):487-493.

21. Eknoyan, G.; Levin, A.; Levin, N. W. 2003. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone metabolism and disease in chronic kidney disease. American Journal of Kidney Diseases, 42, Supplement 3(0):1-201.

22. Floege, J.; Covic, A.; Ketteler, M.; Rastogi, A.; Chong, E. et al. 2014. A phase III study of the efficacy and safety of a novel iron-based phosphate binder in dialysis patients. Kidney international (advanced online publication), doi:10.1038/ki.2014.58.

23. Ganesh, S. K.; Stack, A. G.; Levin, N. W.; Hulbert-Shearon, T.; Port, F. K. 2001. Association of elevated serum PO(4), Ca x PO(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. J Am Soc.Nephrol., 12(10):2131-2138.

24. Garratt, A. M. R., D.A., Abdalla, M.I.; et al. 1993. The SF-36 health survey questionnaire: an outcome measure suitable for routine use within the NHS? British Medical Journal, 306(6890):1440-1444.

25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2013. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert am 20.März 2014, in Kraft getreten am 8. Mai 2014. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-873/VerfO_2014-03-20.pdf [Zugriffsdatum: 25.06.2014].

26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2014a. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2014-B-041.

27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2014b. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Colestilan - Vom 20. Februar 2014. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2692/2014-02-20_AM-RL-XII_Colestilan_Aenderungsbeschluss_TrG.pdf [Zugriffsdatum: 30.06.2014].

28. Genzyme. 2011. Fachinformation Renagel 800 mg Filmtabletten (Stand: 12/2011). Verfügbar unter: http://www.fachinfo.de [Zugriffsdatum: 26.06.2014].

29. Hawley, C.; Elder, G. 2006. The CARI guidelines. Biochemical targets. Nephrology.(Carlton), 11 Suppl 1:S198-S216.

30. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWIG). 2013a. Allgemeine Methoden Version 4.1 vom 28.11.2013. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf [Zugriffsdatum: 25.06.2014].

31. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2013b. Colestilan – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0 - Stand: 27.06.2013. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A13-15_Colestilan_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf [Zugriffsdatum: 01.07.2014].

32. Japanese Society for Dialysis Therapy 2010. 2009 Japanese Society for Dialysis Therapy guidelines for peritoneal dialysis. Ther Apher.Dial., 14(6):489-504.

33. Japanese Society of Nephrology. 2009. Preface: Evidence-based practice guideline for the treatment of CKD. Clin Exp.Nephrol., 13(6). Verfügbar unter: http://www.google.ch/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CB8QFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.jsn.or.jp%2Fen%2Fguideline%2Fpdf%2Fguideline2009.pdf&ei=jqX9U824KsHSOdezgcgL&usg=AFQjCNEjTpu0ZIRl3MRJrRLeKv3EXWeULA&bvm=bv.74035653,d.ZWU&cad=rja [Zugriffsdatum: 25.06.2014].

34. Jean, G.; Lataillade, D.; Genet, L.; Legrand, E.; Kuentz, F. et al. 2011. Calcium carbonate, but not sevelamer, is associated with better outcomes in hemodialysis patients: results from the French ARNOS study. Hemodial.Int., 15(4):485-492.

35. Kalantar-Zadeh, K.; Kuwae, N.; Regidor, D. L.; Kovesdy, C. P.; Kilpatrick, R. D. et al. 2006. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. Kidney Int., 70(4):771-780.

36. Kanbay, M.; Goldsmith, D.; Akcay, A.; Covic, A. 2009. Phosphate - the silent stealthy cardiorenal culprit in all stages of chronic kidney disease: a systematic review. Blood purification, 27(2):220-30.

37. Karamanidou, C.; Clatworthy, J.; Weinman, J.; Horne, R. 2008. A systematic review of the prevalence and determinants of nonadherence to phosphate binding medication in patients with end-stage renal disease. BMC Nephrol., 9:2 doi:10.1186/1471-2369-9-2.

38. KDIGO. 2009. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Kidney Int Suppl, 76(113). Verfügbar unter: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO%20CKD-MBD%20GL%20KI%20Suppl%20113.pdf [Zugriffsdatum: 20.06.2014].

39. KDIGO. 2013. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease Volume 3. Kidney International Supplements (1). Verfügbar unter: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf [Zugriffsdatum: 20.06.2014].

40. Kestenbaum, B.; Belozeroff, V. 2007. Mineral metabolism disturbances in patients with chronic kidney disease. Eur J Clin Invest, 37(8):607-622.

41. Kestenbaum, B.; Sampson, J. N.; Rudser, K. D.; Patterson, D. J.; Seliger, S. L. et al. 2005. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. J Am Soc.Nephrol., 16(2):520-528.

42. Kimata, N.; Albert, J. M.; Akiba, T.; Yamazaki, S.; Kawaguchi, T. et al. 2007. Association of mineral metabolism factors with all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients: the Japan dialysis outcomes and practice patterns study. Hemodial.Int., 11(3):340-348.

43. Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. 2014a. ClinicalTrials.gov: NCT01850602 - Titel: A Phase III Study of PA21 in Hemodialysis Patients With Hyperphosphatemia. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01850602 [Zugriffsdatum: 25.07.2014].

44. Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. 2014b. ICTRP: NCT01850602 - Titel: A Phase III Study of PA21 in Hemodialysis Patients With Hyperphosphatemia. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01850602 [Zugriffsdatum: 04.08.2014].

45. Klarenbach, S. W.; Moist, L. M.; Foley, R. N.; Barrett, B. J.; Madore, F. et al. 2008. Clinical practice guidelines for supplemental therapies and issues. Kidney Int Suppl, (110):S19-S24.

46. Kovesdy, C. P.; Kuchmak, O.; Lu, J. L.; Kalantar-Zadeh, K. 2010. Outcomes associated with serum calcium level in men with non-dialysis-dependent chronic kidney disease. Clin J Am Soc.Nephrol., 5(3):468-476.

47. Levey, A. S.; Schoolwerth, A. C.; Burrows, N. R.; Williams, D. E.; Stith, K. R. et al. 2009. Comprehensive public health strategies for preventing the development, progression, and complications of CKD: report of an expert panel convened by the Centers for Disease Control and Prevention. Am J Kidney Dis., 53(3):522-535.

48. Madhan, K. 2010. The CARI guidelines. Quality of life. Nephrology (Carlton.), 15 Suppl 1:S32-S34.

49. Mason, M. A.; Shepler, B. M. 2010. Evaluation of morbidity and mortality data related to cardiovascular calcification from calcium-containing phosphate binder use in patients undergoing hemodialysis. Pharmacotherapy, 30(7):741-748.

50. MNC-Medical Netcare GmbH. 2014. Jahresbericht Datenanalyse Dialyse für den Gemeinsamen Bundesausschuss - Berichtsjahr: 2013. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-3758/2014-07-17_QSD-RL_Jahresbericht_2013_Bericht.pdf [Zugriffsdatum: 13.07.2014].

51. MQIC. 2010. Michigan Quality Improvement Consortium Guideline: Diagnosis and Management of Adults with Chronic Kidney Disease 11.2010. Verfügbar unter: http://www.guideline.gov/disclaimer.aspx?redirect=http://www.mqic.org/pdf/mqic_diagnosis_and_management_of_adults_with_chronic_kidney_disease_cpg.pdf [Zugriffsdatum: 15.05.2014].

52. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2011. Peritoneal dialysis NICE Clinical Guideline 125: Peritoneal dialysis in the treatment of stage 5 chronic kidney disease 07.2011. Verfügbar unter: https://www.nice.org.uk/Guidance/CG125# [Zugriffsdatum: 15.05.2014].

53. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2013. Hyperphosphataemia in chronic kidney disease NICE Clinical Guideline 157: Management of hyperphosphataemia in patients with stage 4 or 5 chronic kidney disease. Verfügbar unter: http://guidance.nice.org.uk/CG157/Guidance [Zugriffsdatum: 26.06.2014].

54. National Kidney Foundation. 2005. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Children with Chronic Kidney Disease. American Journal of Kidney Diseases, 46,No 4, Supplement 1Verfügbar unter:

http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_bone/pdf/bone_children_NKFguideline.pdf.

55. National Kidney Foundation. 2012. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation, 60(5). Verfügbar unter: http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_diabetesUp/diabetes-ckd-update-2012.pdf [Zugriffsdatum: 26.06.2014].

56. Navaneethan, S. D.; Palmer, S. C.; Craig, J. C.; Elder, G. J.; Strippoli, G. F. 2009. Benefits and harms of phosphate binders in CKD: a systematic review of randomized controlled trials. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation, 54(4):619-637.

57. NCC, C. C. 2008. Chronic kidney disease: national clinical guideline for early identification and management in adults in primary and secondary care.

London: Royal College of Physicians, September 2008. 09.2008 http://www.nice.org.uk/guidance/cg73.

58. Noordzij, M.; Korevaar, J. C.; Boeschoten, E. W.; Dekker, F. W.; Bos, W. J. et al. 2005. The Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Guideline for Bone Metabolism and Disease in CKD: association with mortality in dialysis patients. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation, 46(5):925-932.

59. Noordzij, M.; Korevaar, J. C.; Dekker, F. W.; Boeschoten, E. W.; Bos, W. J. et al. 2008. Mineral metabolism and mortality in dialysis patients: a reassessment of the K/DOQI guideline. Blood Purif., 26(3):231-237.

60. Palmer, S. C.; Hayen, A.; Macaskill, P.; Pellegrini, F.; Craig, J. C. et al. 2011. Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. JAMA, 305(11):1119-1127.

61. Pelletier, S.; Roth, H.; Bouchet, J. L.; Drueke, T.; Hannedouche, T. et al. 2010. [Mineral and bone status in French maintenance hemodialysis patients: a comparison of June 2005 and June 2008]. Nephrol.Ther., 6(1):11-20.

62. Rodriguez-Benot, A.; Martin-Malo, A.; Alvarez-Lara, M. A.; Rodriguez, M.; Aljama, P. 2005. Mild hyperphosphatemia and mortality in hemodialysis patients. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation, 46(1):68-77.

63. Ruta, D. A.; Abdalla, M. I.; Garratt, A. M.; Coutts, A.; Russell, I. T. 1994. SF 36 health survey questionnaire: I. Reliability in two patient based studies. Quality in health care : QHC, 3(4):180-5.

64. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). 2008. Diagnosis and management of chronic kidney disease; national clinical guideline No 103 06.2008. Verfügbar unter: http://www.sign.ac.uk/pdf/sign103.pdf [Zugriffsdatum: 25.05.2014].

65. St Peter, W. L.; Liu, J.; Weinhandl, E.; Fan, Q. 2008. A comparison of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality, hospitalization, and morbidity in hemodialysis: a secondary analysis of the Dialysis Clinical Outcomes Revisited (DCOR) randomized trial using claims data. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation, 51(3):445-454.

66. Stanley, M. 2010. The CARI guidelines. Peritoneal dialysis versus haemodialysis (adult). Nephrology (Carlton.), 15 Suppl 1:S24-S31.

67. Stevens, L. A.; Djurdjev, O.; Cardew, S.; Cameron, E. C.; Levin, A. 2004. Calcium, phosphate, and parathyroid hormone levels in combination and as a function of dialysis duration predict mortality: evidence for the complexity of the association between mineral metabolism and outcomes. J Am Soc.Nephrol., 15(3):770-779.

68. Suki, W. N. 2008. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients: results of a randomized clinical trial. J Ren Nutr., 18(1):91-98.

69. Suki, W. N.; Zabaneh, R.; Cangiano, J. L.; Reed, J.; Fischer, D. et al. 2007. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients. Kidney Int., 72(9):1130-1137.

70. Sullivan, M. K., J.; Ware, J.R. 1995. The Swedish SF-36 Health Survey-I. Evaluation of data quality, scaling assumptions, reliability and construct validity across general populations in Sweden. Special Issue "Quality of Life" Social Science and Medicine, 41(10):1349-58.

71. Tattersall, J.; Martin-Malo, A.; Pedrini, L.; Basci, A.; Canaud, B. et al. 2007. EBPG guideline on dialysis strategies. Nephrol.Dial.Transplant., 22 Suppl 2:ii5-21.

72. Tentori, F.; Blayney, M. J.; Albert, J. M.; Gillespie, B. W.; Kerr, P. G. et al. 2008. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and

PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation, 52(3):519-530.

73. Tentori, F.; Hunt, W. C.; Rohrscheib, M.; Zhu, M.; Stidley, C. A. et al. 2007. Which targets in clinical practice guidelines are associated with improved survival in a large dialysis organization? J Am Soc.Nephrol., 18(8):2377-2384.

74. Tonelli, M.; Sacks, F.; Pfeffer, M.; Gao, Z.; Curhan, G. 2005. Relation between serum phosphate level and cardiovascular event rate in people with coronary disease. Circulation, 112(17):2627-2633.

75. Tonelli, M.; Wiebe, N.; Culleton, B.; Lee, H.; Klarenbach, S. et al. 2007. Systematic review of the clinical efficacy and safety of sevelamer in dialysis patients. Nephrol.Dial.Transplant., 22(10):2856-2866.

76. Torregrosa, J. V.; Bover, J.; Cannata, A. J.; Lorenzo, V.; de Francisco, A. L. et al. 2011. Spanish Society of Nephrology recommendations for controlling mineral and bone disorder in chronic kidney disease patients (S.E.N.-M.B.D.). Nefrologia., 31 Suppl 1:3-32.

77. Toussaint, N. D. 2011. Improving CKD-MBD management in haemodialysis patients: barrier analysis for implementing better practice. Nephrol. Dial. Transplant., 26(4):1319-1326.

78. UK Renal Association. 2009. RA Guidelines - hemodialysis Final Draft (Stand: 01.12.2009). Verfügbar unter: http://www.google.ch/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CCIQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.renal.org%2Fdocs%2Fdefault-source%2Fguidelines-resources%2FHaemodialysis_-_Current_version_-_01_December_2009_FINAL.pdf%3Fsfvrsn%3D0&ei=l679U_L2GcmvOfjNgYgL&usg=AFQjCNGPxjmctlC2GuSirod-f451xyhAaQ&bvm=bv.74035653,d.ZWU&cad=rja [Zugriffsdatum: 25.07.2014].

79. UK Renal Association. 2010a. Clinical Practice Guideline CKD-Mineral and Bone Disorders (CKD-MBD) 5th Edition Final Version (Stand: 06.12.2010). Verfügbar unter: http://www.renal.org/docs/default-source/guidelines-resources/CKD-Mineral_and_Bone_Disorders_CKD-MBD_-_FINAL_VERSION_-_06_December_2010.pdf?sfvrsn=0 [Zugriffsdatum: 30.06.2014].

80. UK Renal Association. 2010b. Clinical Practice Guidelines Peritoneal Dialysis (Stand: 30. Juli 2010). Verfügbar unter: http://www.renal.org/docs/default-source/guidelines-

resources/Peritoneal_Dialysis_FINAL_-_30_July_2010.pdf?sfvrsn=0 [Zugriffsdatum: 20.06.2014].

81. UK Renal Association. 2011. Clinical Practice Guidelines Detection, Monitoring and Care of Patients with CKD (Stand: 28.2.2011). Verfügbar unter: http://www.renal.org/docs/default-source/guidelines-resources/Detection_Monitoring_and_Care_of_Patients_with_CKD_-_Final_Version_28_February_2011.pdf?sfvrsn=0 [Zugriffsdatum: 25.05.2014].

82. Van Camp, Y. P.; Huybrechts, S. A.; Elseviers, M. M. 2011. Nurse-led education and counselling to enhance adherence to phosphate binders. J Clin Nurs, 21 (9-10):1304-1313.

83. Vifor (International) Inc. 2007. EU Clinical Trials Register: 2007-003565-40 - Titel: An open-label randomized Phase II study of PA21 compared to sevelamer to evaluate the ability of PA21 to control serum phosphate levels and the tolerability in patients with chronic kidney disease undergoing hemodialysis. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-003565-40/DE [Zugriffsdatum: 25.07.2014].

84. Vifor (International) Inc. 2008. EU Clinical Trials Register: 2008-004748-36 - Titel: An open-label, randomized, active controlled multi center phase II dose finding study to evaluate the ability of PA21 to lower serum phosphate levels and the tolerability in patients with chronic kidney disease on maintenance hemodialysis. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-004748-36/DE [Zugriffsdatum: 25.07.2014].

85. Vifor (International) Inc. 2010a. EU Clinical Trials Register: 2010-022011-19 - Titel: An Open-label, Randomised, Active-controlled, Parallel Group, Multicentre, Phase 3 Study to Investigate the Safety and Efficacy of PA21 Compared with Sevelamer Carbonate Followed by a Randomised Comparison of PA21-Maintenance Dose Versus PA21-Low Dose in Dialysis Patients with Hyperphosphataemia. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-022011-19/DE [Zugriffsdatum: 25.07.2014].

86. Vifor (International) Inc. 2010b. EU Clinical Trials Register: 2010-022012-40-DE - Titel: An Open-label, Randomised, Active-controlled, Parallel Group, Multicentre Phase 3 Study to Investigate the Long-term Safety, Tolerability and Efficacy of PA21 Compared with Sevelamer Carbonate in Dialysis Patients with Hyperphosphataemia. Extension Study for Protocol PA-CL-05A. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-022012-40/DE [Zugriffsdatum: 25.07.2014].

87. Vifor (International) Inc. 2012a. ICTRP: EUCTR2007-003565-40-DE - Titel: An open-label randomized Phase II study of PA21 compared to sevelamer to evaluate the ability of PA21 to control serum phosphate levels and the tolerability in patients with chronic kidney

disease undergoing hemodialysis. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003565-40-DE [Zugriffsdatum: 04.08.2014].

88. Vifor (International) Inc. 2012b. ICTRP: EUCTR2010-022011-19-GB - Titel:An Open-label, Randomised, Active-controlled, Parallel Group, Multicentre, Phase 3 Study to Investigate the Safety and Efficacy of PA21 Compared with Sevelamer Carbonate Followed by a Randomised Comparison of PA21-Maintenance Dose Versus PA21-Low Dose in Dialysis Patients with Hyperphosphataemia. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-022011-19-GB [Zugriffsdatum: 04.08.2014].

89. Vifor (International) Inc. 2012c. ICTRP: EUCTR2010-022012-40-GB - Titel: An Open-label, Randomised, Active-controlled, Parallel Group, Multicentre Phase 3 Study to Investigate the Long-term Safety, Tolerability andEfficacy of PA21 compared with Sevelamer Carbonate in Dialysis Patients with Hyperphosphataemia. Extension Study for Protocol PA-CL-05A. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-022012-40-GB [Zugriffsdatum: 04.08.2014].

90. Vifor (International) Inc. 2013. ICTRP: EUCTR2008-004748-36-DE - Titel: An open-label, randomized, active controlled multi center phase II dose finding study to evaluate the ability of PA21 to lower serum phosphate levels and the tolerability in patients with chronic kidney disease on maintenance hemodialysis. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-004748-36-DE [Zugriffsdatum: 04.08.2014].

91. Vifor (International) Inc. Switzerland. 2007. PharmNet.Bund: 2007-003565-40 - Titel: An open-label randomized Phase II study of PA21 compared to sevelamer to evaluate the ability of PA21 to control serum phosphate levels and the tolerability in patients with chronic kidney disease undergoing hemodialysis Verfügbar unter: https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments#__DEFANCHOR__ [Zugriffsdatum: 25.07.2014].

92. Vifor (International) Inc. Switzerland. 2008. PharmNet.Bund: 2008-004748-36 - Titel An open-label, randomized, active controlled multi center phase II dose finding study to evaluate the ability of PA21 to lower serum phosphate levels and the tolerability in patients with chronic kidney disease on maintenance hemodialysis. Verfügbar unter: https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments#__DEFANCHOR__ [Zugriffsdatum: 25.07.2014].

93. Vifor (International) Inc. Switzerland. 2010a. PharmNet.Bund: 2010-022011-19 - Titel: An Open-label, Randomised, Active-controlled, Parallel Group, Multicentre, Phase 3 Study to Investigate the Safety and Efficacy of PA21 Compared with Sevelamer Carbonate Followed by a Randomised Comparison of PA21-Maintenance Dose Versus PA21-Low Dose in Dialysis Patients with Hyperphosphataemia. Verfügbar unter: https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments#__DEFANCHOR__

94. Vifor (International) Inc. Switzerland. 2010b. PharmNet.Bund: 2010-022012-40 - Titel: An Open-label, Randomised, Active-controlled, ParallelGroup, Multicentre Phase 3 Study to Investigate theLong-term Safety, Tolerability and Efficacy of PA21Compared with Sevelamer Carbonate in Dialysis Patientswith Hyperphosphataemia.Extension Study for Protocol PA-CL-05A Verfügbar unter: https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments#__DEFANCHOR__ [Zugriffsdatum: 25.07.2014].

95. Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma. 2014. Fachinformation Velphoro (Datum der Zukassungserteilung: 26.08.2014).

96. Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France. 2014. ANNEX I Summary of product characteristics - Velphoro (Stand: 30.06.2014).

97. Vifor Inc. 2012. ICTRP: NCT00824460 - Titel: An Open-label, Randomized, Active Controlled Multi Center Phase II Dose Finding Study to Evaluate the Ability of PA21 to Lower Serum Phosphate Levels and the Tolerability in Patients With Chronic Kidney Disease on Maintenance Hemodialysis. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00824460 [Zugriffsdatum: 04.08.2014].

98. Vifor Inc. 2013. ICTRP: NCT01464190 - Titel: An Open-label, Randomised, Active-controlled, Parallel Group, Multicentre Phase 3 Study to Investigate the Long-term Safety, Tolerability and Efficacy of PA21 Compared With Sevelamer Carbonate in Dialysis Patients With Hyperphosphataemia. Extension Study for Protocol PA-CL-05A. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01464190 [Zugriffsdatum: 04.08.2014].

99. Vifor Inc. 2014a. ClinicalTrials.gov: NCT00824460 - Titel: Study of Phosphate Levels in Patients With Chronic Kidney Disease. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00824460 [Zugriffsdatum: 25.07.2014].

100. Vifor Inc. 2014b. ClinicalTrials.gov: NCT01324128 - Titel: A Phase 3 Study to Investigate the Safety and Efficacy of PA21, a Phosphate Binder, in Dialysis Patients. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01324128 [Zugriffsdatum: 25.07.2014].

101. Vifor Inc. 2014c. ClinicalTrials.gov: NCT01464190 - Titel: Phase 3 Extension Study to Investigate the Long-term Safety, Tolerability and Efficacy of PA21, a Phosphate Binder in Dialysis Patients. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01464190 [Zugriffsdatum: 25.07.2014].

102. Vifor Pharma. 2011. DATA AND SAFETY MONITORING BOARD CHARTER PA21 PHASE 3 PROGRAMME (Stand: 12.09.2011).

103. Vifor Pharma. 2012a. Studienbericht zur Studie PA-CL-3A - Re-Analysis - Titel: Clinical Study Report An Open-label, Randomised, Active-controlled Multicentre Phase 2 Dose Finding Study to Evaluate the Ability of PA21to Lower Serum Phosphate Levels and the Tolerability in Patients with Chronic Kidney Disease on Maintenance Haemodialysis.

104. Vifor Pharma. 2012b. Studienbericht zur Studie PA-CL-05A - Titel: Clinical Study Report An Open-label, Randomised, Active-controlled, Parallel Group, Multicentre, Phase 3 Study to Investigate the Safety and Efficacy of PA21 Compared with Sevelamer Carbonate Followed by a Randomised Comparison of PA21 Maintenance Dose Versus PA21 Low Dose in Dialysis Patients with Hyperphosphataemia.

105. Vifor Pharma. 2013. Studienbericht zur Studie PA-CL-05A/05B - Titel: Clinical Study Report Open-label, Randomised, Active-controlled, Parallel Group, Multicentre Phase 3 Studies to Investigate the Long-term Safety, Tolerability and Efficacy of PA21 compared with Sevelamer Carbonate in Dialysis Patients with Hyperphosphataemia. An Integrated Report for Study PA-CL-05A and Extension Study PA-CL-05B.

106. Vifor Pharma 2014. Zusätzliche Analysen - Studien: PA-CL-03A, PA-CL-05A/5B, PA-CL-05A.

107. Wald, R.; Sarnak, M. J.; Tighiouart, H.; Cheung, A. K.; Levey, A. S. et al. 2008. Disordered mineral metabolism in hemodialysis patients: an analysis of cumulative effects in the Hemodialysis (HEMO) Study. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation, 52(3):531-40.

108. Wang, S.; Alfieri, T.; Ramakrishnan, K.; Braunhofer, P. 2013. Serum phosphorus levels and pill burden are inversely associated with adherence in patients on hemodialysis. Nephrol. Dial. Transplant., 0:1-9

109. Wilson, R.; Zhang, P.; Smyth, M.; Pratt, R. 2009. Assessment of survival in a 2-year comparative study of lanthanum carbonate versus standard therapy. Curr.Med Res Opin., 25(12):3021-3028.

110. Wüthrich, R. P.; Chonchol, M.; Covic, A.; Gaillard, S.; CHong, E. et al. 2013. Randomized Clinical Trial of the Iron-Based Phosphate Binder PA21 in Hemodialysis Patients. Clin J Am Soc Nephrol. Feb 7, 8 (2):280-289.

111. Yang, X.; Fang, W.; Kothari, J.; Khandelwal, M.; Naimark, D. et al. 2007. Clinical outcomes of elderly patients undergoing chronic peritoneal dialysis: experiences from one center and a review of the literature. Int.Urol.Nephrol., 39(4):1295-1302.

112. Yavuz, A.; Ersoy, F. F.; Passadakis, P. S.; Tam, P.; Evaggelos, D. M. et al. 2008. Phosphorus control in peritoneal dialysis patients. Kidney Int.Suppl, (108):S152-S158.

113. Young, E. W.; Albert, J. M.; Satayathum, S.; Goodkin, D. A.; Pisoni, R. L. et al. 2005. Predictors and consequences of altered mineral metabolism: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. Kidney Int., 67(3):1179-1187.

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[50]] – 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

[50] 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	Medline
Suchoberfläche	Proquest (http://search.proquest.com/professional/advanced)
Datum der Suche	25.07.2014
Zeitsegment	1946 bis present
Suchfilter	Es wurde kein Suchfilter verwendet.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	PA-21	183°
S2	PA21	207770*
S3	Velphoro	0
S4	Zyphorel	0
S5	“Eisen(III)-oxyhydroxid”	0
S6	“Eisen(III) oxyhydroxid”	0
S7	“Iron(III)-oxyhydroxide“	17°
S8	“Iron(III) oxyhydroxide“	17°
S9	“PA 21”	183°
S10	“polynuclear iron(III)“	11°
S11	*ferric oxyhydroxide	149°
S12	(*ferric oxyhydroxide) NOT dextran	145°
S13	“sucroferric oxyhydroxide”	4
S14	“polynuclear iron(III)- phosphate binder”	0
S15	S1 OR S2 OR S9	207955*
S16	S3 OR S4	0
S17	S5 OR S6 OR S7 OR S8	17°
S18	S10 OR S11 OR S13	157°
S19	S15 OR S16 OR S17 OR S18	208109*
S20	ti(random*) OR ab(random*)	719924*
S21	ti(RCT*) OR ab(RCT*)	19112*
S22	clinical* AND trial*	932892*
S23	S20 OR S21 OR S22	1348913*
S24	S19 AND S23	28176*
S25	ti(S19) OR ab(S19)	145°
S26	S25 AND S23	13°

*Duplikate wurden von der Suche entfernt, werden aber mitgezählt.
°Duplikate wurde von der Suche entfernt und nicht mitgezählt.

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Proquest (http://search.proquest.com/professional/advanced)	
Datum der Suche	25.07.2014	
Zeitsegment	1947 bis present	
Suchfilter	Es wurde kein Suchfilter verwendet.	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
S1	PA-21	49*
S2	PA21	38*
S3	Velphoro	2*
S4	Zyphorel	0*
S5	“Eisen(III)-oxyhydroxid”	0*
S6	“Eisen(III) oxyhydroxid”	0*
S7	„Iron(III)-oxyhydroxide“	31*
S8	„Iron(III) oxyhydroxide“	31*
S9	“PA 21”	49*
S10	„polynuclear iron(III)“	22*
S11	*ferric oxyhydroxide	305*
S12	“sucroferric oxyhydroxide”	14*
S13	S1 OR S2 OR S9	83*
S14	S3 OR S4	2*
S15	S5 OR S6 OR S7 OR S8	31*
S16	S10 OR S11 OR S12	315*
S17	S13 OR S14 OR S15 OR S16	381*
S18	ti(random*) OR ab(random*)	947349*
S19	ti(RCT*) OR ab(RCT*)	28843*
S20	clinical* AND trial*	1459815*
S21	S18 OR S19 OR S20	1962778*
S22	S17 AND S21	36*
*Duplikate wurden von der Suche entfernt. Bei Resultaten, die bei oder unter 5000 liegen werden entfernte Duplikate nicht mitgezählt. Bei Resultaten über 5000 werden entfernte Duplikate mitgezählt.		

Datenbankname	EMBASE Alert	
Suchoberfläche	Proquest (http://search.proquest.com/professional/advanced)	
Datum der Suche	25.07.2014	
Zeitsegment	Ohne Zeitbegrenzung bis present	
Suchfilter	Es wurde kein Suchfilter verwendet.	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
S1	PA-21	2*
S2	PA21	4*
S3	Velphoro	0*
S4	Zyphorel	0*
S5	“Eisen(III)-oxyhydroxid”	0*
S6	“Eisen(III) oxyhydroxid”	0*
S7	„Iron(III)-oxyhydroxide“	1*
S8	„Iron(III) oxyhydroxide“	1*
S9	“PA 21”	2*
S10	„polynuclear iron(III)“	1*
S11	*ferric oxyhydroxide	17*
S12	“sucroferric oxyhydroxide”	6*
S13	S1 OR S2 OR S9	6*
S14	S3 OR S4	0*
S15	S5 OR S6 OR S7 OR S8	1*
S16	S10 OR S11 OR S12	17*
S17	S13 OR S14 OR S15 OR S16	17*
S18	ti(random*) OR ab(random*)	30526
S19	ti(RCT*) OR ab(RCT*)	1577*
S20	clinical* AND trial*	22572*
S21	S18 OR S19 OR S20	42933*
S22	S17 AND S21	2*
*Duplikate wurden von der Suche entfernt. Bei Resultaten, die bei oder unter 5000 liegen werden entfernte Duplikate nicht mitgezählt. Bei Resultaten über 5000 werden entfernte Duplikate mitgezählt.		

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)
Suchoberfläche	The Cochrane Library (http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced)
Datum der Suche	25.07.2014
Zeitsegment	Ohne Zeitbegrenzung bis present
Suchstrategie	Suche in trials
Suchfilter	Es wurde kein Suchfilter verwendet.

#	Suchbegriffe	Ergebnis in trials
1	PA-21	23
2	PA21	2
3	Velphoro	0
4	Zyphorel	0
5	“Eisen(III)-oxyhydroxid”	0
6	“Eisen(III) oxyhydroxid”	0
7	“Iron(III)-oxyhydroxide“	2
8	“Iron(III) oxyhydroxide“	2
9	“PA 21”	23
10	“polynuclear iron(III)“	2
11	*ferric oxyhydroxide	1
12	“sucroferric oxyhydroxide”	0
13	“polynuclear iron(III)- phosphate binder”	0
14	#1 or #2 or #9	25
15	#3 or #4	0
16	#5 or #6 or #7 or #8	2
17	#10 or #11 or #12 or #13	2
18	#14 or #15 or #16 or #17	25

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	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	25.07.2014
Suchstrategie	**Suchstrategie in interventions:** PA21 OR "PA 21" OR "PA-21" OR Velphoro OR Zyphorel OR "sucroferric oxyhydroxide" OR "polynuclear iron(III) oxyhydroxide" OR "polynuclear iron(III)-oxyhydroxide" OR "Eisen(III)-oxyhydroxid"
Treffer	**13 Treffer**
Offensichtliche Verletzung der Einschlusskriterien	10 (verletzen E1, E3, E5, E8)
Einschluss	3 (PA-CL-03A; PA-CL-05A; PA-CL-05B)

Studienregister	ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	05.08.2014

Suchstrategie	**Suchstrategie in der einfachen Suchfunktion (nicht "Advanced Search"):** PA21* OR Velphoro OR Zyphorel OR sucroferric oxyhydroxide OR polynuclear ironIII oxyhydroxide OR polynuclear ironIII-oxyhydroxide OR EisenIII-oxyhydroxid
Treffer	35 Treffer für 16 **Studien**
Offensichtliche Verletzung der Einschlusskriterien	11 (Verletzen E1, E3, E5, E8)
Einschluss	5 (2*PA-CL05B; 2* PA-CL03A; PA-CL05A)

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/
Datum der Suche	25.07.2014
Suchstrategie	PA21 OR "PA 21" OR "PA-21" OR Velphoro OR Zyphorel OR "sucroferric oxyhydroxide" OR "polynuclear iron(III) oxyhydroxide" OR "polynuclear iron(III)-oxyhydroxide" OR "Eisen(III)-oxyhydroxid"
Treffer	**4 Treffer**
Offensichtliche Verletzung der Einschlusskriterien	1 (Verletzt E8)
Einschluss	3 (PA-CL-03A, PA-CL-05A, PA-CL-05B)

Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	25.07.2014
Suchstrategie	**Suchstrategie in „Textfelder" (jeweils neue Zeile):** <PA21> ODER <PA 21> ODER <PA-21> ODER Velphoro ODER Zyphorel ODER <sucroferric oxyhydroxide> ODER <polynuclear iron(III) oxyhydroxide> ODER <polynuclear iron(III)-

	oxyhydroxide> ODER <Eisen(III)-oxyhydroxid>
Treffer	**4 Treffer**
Offensichtliche Verletzung der Einschlusskriterien	1 (Verletzt E8)
Einschluss	3 (PA-CL-03A, PA-CL-05A, PA-CL-05B)

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

Es wurden zwei Publikationen in die Volltextanalyse aufgenommen. Diese zwei Publikationen bezogen sich auf zwei Studien, PA-CL-03A und PA-CL-05A und wurden beide als relevant erachtet [Floege 2014, Wüthrich 2013]. Folglich wurde keine Publikation im Volltext ausgeschlossen.

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

Ausgeschlossene Studien mit Auschlussgrund:

Nr.	Studien-bezeichnungen	Referenz der Registereinträge	Ausschlussgrund / Verletzt Einschluss-kriterium
	Clinicaltrials.gov		
1.	PA1201 (NCT01521494)	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. PA21 Phase II Clinical Study in Hemodialysis Patients With Hyperphosphatemia. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01521494	E3
2.	PA-DDI-001 (NCT01324752)	Vifor Inc. A Drug-Drug Interaction Study of Losartan and PA21. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01324752	E1
3.	PA-DDI-002 (NCT01438359)	Vifor Inc. A Drug-Drug Interaction Study of Furosemide and PA21. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01438359	E1
4.	PA-DDI-003 (NCT01452906)	Vifor Inc. A Drug-Drug Interaction Study of Omeprazole and PA21. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01452906	E1
5.	PA-DDI-005 (NCT01477424)	Vifor Inc. A Drug-Drug Interaction Study of Warfarin and PA21. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01477424	E1
6.	PA-DDI-004 (NCT01477411)	Vifor Inc. A Drug-Drug Interaction Study of Digoxin and PA21. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01477411	E1
7.	PA 1302 (NCT01833494)	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. A Long-term Study of PA21 in Hemodialysis Patients With Hyperphosphatemia. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01833494	E5
8.	PA 1303 (NCT01852682)	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. A Phase III Study of PA21 in Peritoneal Dialysis Patients With Hyperphosphatemia. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01852682	E5
9.	PA 1304 (NCT01850641)	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. A Phase III Study of PA21 With Calcium Carbonate in Hemodialysis Patients With Hyperphosphatemia. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01850641	E5
10.	PA1301 (NCT01850602)	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. A Phase III Study of PA21 in Hemodialysis Patients With Hyperphosphatemia. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01850602	E8
	ICTRP		
11.	PA1201 (NCT01521494)	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. PA21 Phase II Clinical Study in Hemodialysis Patients With Hyperphosphatemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01521494	E3

Nr.	Studien-bezeichnungen	Referenz der Registereinträge	Ausschlussgrund / Verletzt Einschluss-kriterium
12.	PA-DDI-001 (NCT01324752)	Vifor Inc. A Single-centre, Open-label, Three-period Study of the Pharmacokinetic Effect of PA21 on Losartan Potassium in Healthy Male and Female Adults. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01324752	E1
13.	PA-DDI-002 (NCT01438359)	Vifor Inc. A Single-centre, Open-label, Three-period Study of the Pharmacokinetic Effect of PA21 on Furosemide in Healthy Male and Female Adults. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01438359	E1
14.	PA-DDI-003 (NCT01452906)	Vifor Inc. A Single-centre, Open-label, Three-period Study of the Pharmacokinetic Effect of PA21 on Omeprazole in Healthy Male and Female Adults. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01452906	E1
15.	PA-DDI-005 (NCT01477424)	Vifor Inc. A Single-centre, Open-label, Three-period Study of the Pharmacokinetic Effect of PA21 on Warfarin in Healthy Male and Female Adults. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01477424	E1
16.	PA-DDI-004 (NCT01477411)	Vifor Inc. A Single-centre, Open-label, Three-period Study of the Pharmacokinetic Effect of PA21 on Digoxin in Healthy Male and Female Adults. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01477411	E1
17.	PA 1302 (NCT01833494)	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. A Long-term Study of PA21 in Hemodialysis Patients With Hyperphosphatemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01833494	E5
18.	PA 1303 (NCT01852682)	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd, A Phase III Study of PA21 in Peritoneal Dialysis Patients With Hyperphosphatemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01852682	E5
19.	PA 1304 (NCT01850641)	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. A Phase III Study of PA21 With Calcium Carbonate in Hemodialysis Patients With Hyperphosphatemia http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01850641	E5
20.	PA1301 (NCT01850602)	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. A Phase III Study of PA21 in Hemodialysis Patients With Hyperphosphatemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01850602	E8

Nr.	Studien-bezeichnungen	Referenz der Registereinträge	Ausschlussgrund / Verletzt Einschluss-kriterium
21.	PA-CL-03 (EUCTR2007-003565-40-DE)	Vifor (International) Inc. An open-label randomized Phase II study of PA21 compared to sevelamer to evaluate the ability of PA21 to control serum phosphate levels and the tolerability in patients with chronic kidney disease undergoing hemodialysis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003565-40-DE	E8
	EU Clinical Trials		
22	PA-CL-03 (2007-003565-40)	Vifor (International) Inc. An open-label randomized Phase II study of PA21 compared to sevelamer to evaluate the ability of PA21 to control serum phosphate levels and the tolerability in patients with chronic kidney disease undergoing hemodialysis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-003565-40/DE	E8
	PharmNet.Bund		
23.	PA-CL-03 (2007-003565-40)	Vifor (International) Inc. Switzerland. An open-label randomized Phase II study of PA21 compared to sevelamer to evaluate the ability of PA21 to control serum phosphate levels and the tolerability in patients with chronic kidney disease undergoing hemodialysis. https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments#__DEFANCHOR__	E8

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 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-492 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 4-492 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Die Studie PA-CL05A/05B bestand aus zwei Teilen, die zeitlich aufeinander folgten. Im vorliegenden Dossier werden Auswertungen vom 1. Teil der Studie (PA-CL05A) sowie eine gepoolte Analyse von beiden Studienteilen (PA-CL05A und PA-CL05B) dargestellt.

Tabelle 4-491 (Anhang): Studiendesign und -methodik für <Teil 1 der Studie <PA-CL-05A/05B (PA-CL-05A)>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die Auswertung PA-CL-05A stellt den ersten Teil der Studie PA-CL-05A/05B dar. bestand aus zwei Teilen, die zeitlich nacheinander durchgeführt wurden: **Studie PA-CL05A** (2 Phasen: "Stage 1" und "Stage 2"): Primäre Fragestellung war die Untersuchung der Überlegenheit von PA21 MD versus PA21 in niedriger Dosis (LD) zur Erhalung eines Phosphat-senkenden Effekts bei Patienten unter hoher Dosis (MD) mittels Vergleich der Veränderung des Phophatlevels während einer Periode von 3 Wochen (Stage 2). Zusätzlich wurden Sicherheit und Verträglichkeit untersucht. Zielsetzungen: – Phase 1: Vergleich der Effektivität (nicht-Unterlegenheit nach 12 Wochen) und Sicherheit (nach 24 Wochen) von PA21 im Vergleich zu Sevelamer. – Phase 2: Vergleich der Erhaltung einer Senkung des Serum-Phosphatspiegels (Überlegenheitsanalyse) zwischen PA21 MD und PA21 LD unter Verwendung eines „Absetz"-Designs (*withdrawal design*).
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	**PA-CL05A**: randomisierte, offene, aktiv-kontrollierte, multizentrische Dosisfindungs-Studie im Parallelgruppendesign zum Vergleich von 5 unterschiedlichen PA21-Dosierungsregimes (Verhältnis 1:1:1:1:1:1) mit zwei unterschiedlichen Phasen.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien),	**PA-CL-05A-Studie:** **Prüfplan-Änderung 1 des ersten Teils der Studie PA-CL-05A/05B (PA_CL-05A) vom 9. November 2010** Amendment 1 wurde vor dem Screening und Einschluss der Patienten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	mit Begründung	eingeführt und führte zu den folgenden Änderungen, welche die Studiendurchführung beeinflussten: – Ursprünglich wurde nur das Gesamt-Kalzium im Serum für Laboranalysen im Prüfplan aufgeführt; da Prüflabore generell auch die Bewertung von korrigiertem und ionisiertem Kalzium anbieten, wurden diese Analysen dem Prüfplan hinzugefügt. – Beim Erstellen des eCRF wurde eine Diskrepanz in den möglichen Folgen eines AEs und dessen Formulierung festgestellt; daher wurde die Formulierungen geändert, um eine Übereinstimmung zu erlangen. Neue Formulierung: Der Ausgang kann als genesen ohne Folgeschäden, genesen mit Folgeschäden, verbessert; verschlechtert; besteht nach Ende der Studie noch weiter oder als tödlich beschrieben werden. – SAEs wurden als behoben bewertet, wenn die Kriterien für schwerwiegend nicht mehr zutrafen; jedoch fehlte diese Erläuterung im Prüfplan und wurde daher diesem hinzugefügt. Neue Formulierung: Das Auflösungsdatum des SAEs wurde definiert als der Zeitpunkt, an dem die Symptome abklingen oder das Ereignis als chronisch (z.B. mit Folgeschäden) oder stabil bewertet wird, und/oder wenn die Kriterien für schwerwiegend nicht mehr zutreffend ist. – Die Formulierung der ersten Frage auf dem Fragebogen zur Patientenzufriedenheit war hinsichtlich der nachgefragten Art der Tabletten unklar und wurde dahingehend geändert, so dass klar wurde, dass nach Phosphatbindern rückgefragt wird. **Prüfplan-Änderung 2 des ersten Teils der Studie PA-CL-05A/05B (PA-CL-05A) vom 25. Januar 2011** Amendment 2 wurde vor dem Screening und Einschluss der Patienten eingeführt und führte zu den folgenden, die Studiendurchführung beeinflussenden Änderungen: – Nächtliche HD wurde aus logistischen Gründen als Einschlusskriterium ausdrücklich nicht zugelassen. Neue Formulierung: Patienten, die 3 mal pro Woche eine Langzeit-HD mit Kt/V $\geq$ 1,2 oder eine PD mit Kt/V $\geq$ 1,7 pro Woche mindestens 3 Monate vor dem Screening erhalten haben. Eine Heim-HD oder eine nächtliche HD (Übernachtung im Zentrum) wurden ausgeschlossen. – Das wash-out-Verfahren wurde zum Hinweis darauf erläutert, dass eine wash-out-Phase von mindestens 2 Wochen obligatorisch ist, und - wenn nötig - eine wash-out-Visite nach 4 Wochen stattfinden kann. Ferner zur Empfehlung, wann Patienten (PD und HD) hinsichtlich ihrer qualifizierenden Ergebnisse (Eignung) randomisiert werden sollten. – Zusätzlich wurde für die Bewertung der körperlichen Untersuchung Flexibilität des Zeitpunktes hinzugefügt, sodass körperliche Untersuchungen zu jedem Zeitpunkt während der Dialysesitzung/Studienvisite stattfinden konnten, da sich das Erfordernis einer körperliche Untersuchung vor der HD als unpraktisch für manche Zentren herausstellte. – Die Vorgabe, EKG-Messungen vor der 3. Dialysesitzung der Woche durchzuführen, erwies sich unpraktisch für manche Zentren und wurde dahingehend geändert, dass EKGs auch vor der 2. oder 3.Dialysesitzung der Woche durchgeführt werden konnten. – Spezifikationen zu Nachbeobachtungsanrufen der Patienten wurden hinzugefügt: Hatte der Prüfarzt den Patienten im Rahmen eines Klinikbesuches zum Ende des Berichtszeitraumes nicht untersucht ,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		musste er 2mal versuchen, den Patienten telefonisch zu erreichen; gelang dies nicht, musste er einen Brief per Einschreiben mit Rückschein senden. – Eine „Hauptmahlzeit" wurde als die Mahlzeit mit dem höchsten Phosphatgehalt definiert. – Ein DSMB wurde hinzugefügt, um die Sicherheit der Studienteilnehmer zu gewährleisten. – Die Lagerbedingungen des Arzneimittel wurden genau spezifiziert und die Vorschrift zur täglichen Aufzeichnung der Arzneimittel-Lagertemperatur hinzugefügt. – Die Vorgabe zur axillären Messung der Körpertemperatur wurde um eine orale oder aurikuläre Messmethode erweitert, um der Präferenz der Zentren entgegenzukommen. – Es gab in dem derzeitigen Prüfplan keine Vorgaben bezüglich der zu erfassenden Dialyse- und Ernährungsparameter, diese wurden daher hinzugefügt. – Auf Anfrage des IRB/EC wurden die Vorschriften für eine Nachbeobachtung von SAE-Meldungen nach Studienabschluss genauer spezifiziert, um einen Nachbeobachtungsanruf für im Rahmen eines Klinikbesuches nicht untersuchte Patienten vorzugeben. Die Spezifikationen zur Vorgehensweise bei der Kontaktaufnahme mit einem Patienten wurden ebenfalls hinzugefügt. **Prüfplan-Änderung 3 des ersten Teils der Studie PA-CL-05A/05B (PA-CL-05A) vom 20. Juni 2011** Amendment 3 wurde während der Durchführung der Phase 1 und vor Beginn der Phase 2 eingeführt und führte zu den folgenden, die Studiendurchführung beeinflussenden Änderungen: – Im Ausschlusskriterium 9 wurde der Höchstwert für den Ferritin-Spiegel im Serum geändert: – SI-Einheiten wurden hinzugefügt, die Beziehung zum C-reaktiven Protein entfernt und ein neuer Höchstwert (>2.000 mcg/l) hinzugefügt. Bei Dialysepatienten mit Eisenüberladung liegen die Werte des Ferritin-Spiegel im Serum über 2.000 mcg/l. Werte unter 2.000 mcg/l können mit dem Entzündungsstatus der Patienten erklärt werden und mit der üblichen Praxis einer intravenösen Gabe von Eisenpräparaten. Das C-reaktive Protein liegt bei Dialysepatienten selten im Normalbereich, die meisten Patienten haben aufgrund ihres Entzündungsstatus hohe Werte. – Der Stichprobenumfang wurde erhöht, um sicherzustellen, dass eine ausreichende Anzahl an Patienten zur Erfüllung der regulatorischen Anforderungen für eine langfristige Sicherheit vorhanden war. In Amendment 3 des Prüfplans PA-CL-05A wurde der Stichprobenumfang der Studie von n=640 auf n=940 erhöht, um einer geplanten PPS-Auswertung von 507 bzw. 752 zu entsprechen. Schlussendlich wurden aufgrund der Screening-Abläufe und der wash-out-Phase 1.059 Patienten randomisiert. Der zu erwartende Verlust von 20% auswertbarer Patienten zwischen der randomisierten Patientenpopulation und dem PPS erwies sich als unterschätzt, sodass das finale PPS n=685 Patienten umfasste. – Die maximale Dauer des Screening-Zeitraumes wurde auf 3 Wochen verlängert, um notwendige Wiederholungen von Laborproben sowie den Erhalt der Auswertungen zeitlich zu ermöglichen(wie z.B. hämolytische Proben). – Die Häufigkeit der Kt/V-Berechnungen wurde geändert und die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Parameter für die Kt/V-Berechnungen korrigiert. – Kalzium-basierte Antazida wurden der Liste verbotener Medikamente hinzugefügt. Während der Studie eingenommene Kalzium-basierte Antazida (einschließlich der wash-out-Phase) könnten die Serumphosphor-Resultate beeinflussen, da sie auch als Phosphatbinder wirken. – Die Vorschrift zur Angabe von Herstellernamen der im eCRF dokumentierten Begleitmedikationen wurde hinzugefügt. – Die Anforderung, dass sowohl differentiale (%) als auch absolute Werte für alle Untergruppen der weißen Blutkörperchen bestimmt werden sollten, fehlte und wurde daher hinzugefügt. – Die während der Studie entnommene Gesamtblutmenge wurde aufgrund der zusätzlichen Kalzium- und Kt/V-Messungen geändert. Die Einverständniserklärungen der Patienten und die eCRFs wurden formell abgeändert, um diese Änderungen zu berücksichtigen. Die folgenden Änderungen wurden zur Erläuterung der Absicht und aus logistischen Gründen durchgeführt. Eine Mitteilung über die Veränderungen wurde an die Prüfärzte versandt. – Im Prüfplan wurden folgende Begleitmedikationen als verboten aufgelistet: orale Eisenpräparate, orale Vitamine, die Eisen enthalten sowie andere orale Eisen enthaltende Ergänzungsmittel. – Der Zweck hinsichtlich der verbotenen Begleitmedikationen wurde erläutert, um den Ausschluss nur von oralen Eisen-Therapien und -Ergänzungsmittel speziell zur Erhöhung der Eisenaufnahme vorzuschreiben. – Im Prüfplan wird darauf hingewiesen, Proben von Knochenmarkern und FGF-23 einzufrieren und für spätere Analysen aufzubewahren. Da es aber nicht notwendig war, die Analysen zu verzögern, wurden die Proben sofort zum Testlabor versendet und nicht eingefroren oder für spätere Analysen aufgehoben. **Änderungen zu den geplanten Analysen der Studiendaten** Dieser SAP wurde basierend auf den ICH E3- und E9-Richtlinien entwickelt und nimmt Bezug auf den Originalprüfplan und die Prüfplan-Änderungen. Der finale SAP wurde am 01. Juni 2012 genehmigt. Es gab nur wenige Abänderungen der statistischen Analysen, die wie folgt im finalen Prüfplan beschrieben werden: – Zusätzliche Analysesets wurden im SAP adressiert. Die PES-, PEPPS - und SS2-Analysesets wurden hinzugefügt, um die angemessenen Patientengruppen für die primäre Wirksamkeitsanalyse sowie für die Sicherheits- und Verträglichkeitsbewertungen der Phase 2 zu definieren, in der PA21 MD mit PA21 LD verglichen wird. – Das PES war das FAS für Phase 2 und beinhaltet in Phase 2 randomisierte Patienten. Die Definition des PES bringt eine größere Klarheit bezüglich der evaluierbaren Patienten für die Primäranalyse innerhalb des FAS anhand des spezifischen (2-Phasen) Studiendesigns. Dasselbe galt für das PEPPS, welches ein Subset des PES für die Phase 2 war, und das SS2, das ein Subset für die Sicherheit der Phase 2 darstellt. – Die primäre Wirksamkeitsanalyse sollte gemäß des Prüfplans zunächst für das FAS berichtet werden. Die Analysen wurden jedoch mit dem PES- und PEPPS-Set in Übereinstimmung mit dem finalen SAP durchgeführt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		– Nur ein Patient in der Sevelamer-Gruppe meldete verfärbten Stuhl in Phase 1, und kein Patient in der PA21-Gruppe meldete verfärbten Stuhl in Phase 2. Die folgenden geplanten Tabellen waren nicht aussagekräftig und wurden deshalb nicht erstellt: – Tabelle 14.3.4.4.3. Gastrointestinale Behandlungs-bedingte unerwünschte Ereignisse (Treatment Emergent Adverse Events, TEAE) nach Preferred Term während Phase 1 bei maximaler Tagesdosis. SevCa-Behandlungsgruppe – Tabelle 14.3.4.5. Gastrointestinale Behandlungs-bedingte unerwünschte Ereignisse (Treatment Emergent Adverse Events, TEAE) nach Preferred Term während Phase 2. Sicherheitsset 2 – Tabelle 14.3.4.6. Gastrointestinale Behandlungs-bedingte unerwünschte Ereignisse (Treatment Emergent Adverse Events, TEAE) nach Preferred Term während Phase 1 und Phase 2. Sicherheitsset. – Es wurde kein unter der Behandlung aufgetretendes TEAE, das zum Tode führte, berichtet. Die folgenden geplanten Tabellen waren nicht aussagekräftig und wurden deshalb nicht erstellt: – Tabelle 14.3.13.1.2. Unter Behandlung aufgetretene unerwünschte Ereignisse (Treatment Emergent Adverse Events, TEAE), die zum Tod führten gemäß Organklassensystem (System Organ Class, SOC) und Preferred Term während Phase 1 bei maximaler Tagesdosis. SS. PA21-Behandlungsgruppe – Tabelle 14.3.13.1.3. Unter Behandlung aufgetretene unerwünschte Ereignisse (Treatment Emergent Adverse Events, TEAE), die zum Tod führten gemäß SOC und Preferred Term während Phase 1 bei maximaler Tagesdosis. SS. SevCa-Behandlungsgruppe – Tabelle 14.3.13.2. Unter Behandlung aufgetretene unerwünschte Ereignisse (Treatment Emergent Adverse Events, TEAE), die zum Tod führten gemäß SOC und Preferred Term während Phase 2 – Tabelle 14.3.13.3. Unter Behandlung aufgetretene unerwünschte Ereignisse (Treatment Emergent Adverse Events, TEAE) die zum Tod führten gemäß SOC und Preferred Term während Phase 1 und Phase 2. SS. PA21-Behandlungsgruppe – Es wurden keine HD-Parameter für die Peritoneal-Dialyse-Subgruppe gefordert. Die folgenden geplanten Tabellen waren nicht aussagekräftig und wurden deshalb nicht erstellt: – Tabelle 14.3.30.1.1.1.S1. Zusammenfassung der Dialyse-Parameter in Phase 1: KDOQI Kt/V. SS. – Tabelle 14.3.30.1.2.1.S1. Zusammenfassung der Dialyse-Parameter in Phase 1: Daugirdas Kt/V. SS – Tabelle 14.3.30.1.3.1.S1. Zusammenfassung der Dialyse-Parameter in Phase 1: Volumen des Ultrafiltrats (Ultra Filtrate Volume, UFV). SS **Zusätzliche Analysen wurden entwickelt und im finalen SAP vorgeschlagen.** Ein Post-hoc-Analyse Plan (Finale Version 1.0 vom 7. Oktober 2012) wurde im Anschluss an die Überprüfung der ersten Ergebnisse für zusätzliche explorative Analysen entwickelt. Die folgenden Post-hoc-Analysen wurden, wie im Post-hoc-Analyse Plan definiert, ausgeführt und dem Bericht oder den Datentabellen hinzugefügt: – Zusammenfassung der vorherigen Phosphatbinder in Phase 1 nach

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Kategorie und Behandlungsgruppe. – Gesamtüberblick der TEAEs und TEAEs gemäß SOC und Preferred Term sowie nach maximaler Dosis während der Titrations- und -Behandlungsphasen, angepasst an die Anzahl der zu Beginn der Periode teilnehmenden Patienten. – Unter Behandlung aufgetretene TEAEs, die in Phase 1 zum Studienabbruch führten, insgesamt und bezüglich maximaler Dosis. – Unter Behandlung aufgetretene TEAEs, die in Phase 1 und Phase 2 zum Studienabbruch führten, insgesamt und bezüglich maximaler Dosis. – Dauer der Diarrhö-Ereignisse in Phase 1 sowie in Phase 1 und Phase 2 zusammen. – Ausgang der Diarrhö–Ereignisse zur Visite am Studienende in Phase 1 sowie in Phase 1 und Phase 2 zusammen. – Profile der ausgewählten TEAEs (Hyperphosphatämie, Hypophosphatämie, Hyperkalzämie, Hypokalzämie und Hyperparathyreoidismus) in Phase 1. **<u>Änderungen der geplanten Analysen</u>** Die SAPs PA-CL-05A und PA-CL-05B wurden basierend auf den ICH E3- und E9-Richtlinien verfasst und nehmen Bezug auf das Originalstudienprotokoll und die Studienprotokoll-Änderungen. Der finale SAP für PA-CL-05B wurde am 19. Dezember 2012 genehmigt (siehe PA-CL-05B SAP Appendix 16.1.9). Abänderungen der statistischen Analysen wurden wie im finalen Prüfplan beschrieben durchgeführt und im finalen SAP dokumentiert. Zusätzlich wurden bestimmte *Post hoc*-Analysen durchgeführt, welche im *Post hoc*-SAP, Appendix 16.1.9 dokumentiert sind, welcher am 25. April 2013 genehmigt wurde. **1) Abänderungen der im SAP dokumentierten finalen Analysen** Die folgenden Änderungen der geplanten Analysen sind im finalen PA-CL-05B SAP, Appendix 16.1.9 dokumentiert: – Die integrierte PA-CL-05A- und PA-CL-05B-Analyse der gepoolten Daten wurde dem SAP hinzugefügt, um die langfristige Wirksamkeit und Langzeit-Sicherheit bei Patienten, die im Verlauf der PA-CL-05A- und PA-CL-05B-Studien bis zu 52 oder 55 Wochen behandelt wurden, zu untersuchen. Die Analysen über die Verweildauer der Serumphosphorspiegel innerhalb des KDOQI-Zielbereichs von 1,13 bis 1,78 mmol/L (3,5 bis 5,5 mg/dL) und des KDIGO Normalbereichs von 0,81 bis 1,45 mmol/L (2,5 bis 4,5 mg/dL), wurden nicht durchgeführt, obwohl sie im PA-CL-05B-Prüfplan beschrieben wurden. Stattdessen wurde die Analyse der *Responder*, basierend auf KDOQI, wie in Abschnitt 9.7.1.5.2 beschrieben durchgeführt. – Sicherheitsanalysen der Subgruppen nach Region, Geschlecht, Alter, Rasse und Dialysetyp wurden der integrierten Analyse der gepoolten Daten hinzugefügt. – Analysen über die Anzahl und dem Anteil an Patienten mit Hyperphosphatämie, Hypophosphatämie, Hyperkalzämie, Hypokalzämie und Hyperparathyreoidismus und dem Anteil an Patienten mit anhaltender Hyperphosphatämie, Hypophosphatämie und Hyperkalzämie wurden dem SAP hinzugefügt. – Zusätzliche Analysen über Diarrhö-betreffende TEAEs wurden hinzugefügt, um den Beginn und Verlauf dieser Ereignisse zu

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		charakterisieren. **2) Post hoc-Analysen** *Post hoc*-Analysen, wie im *Post hoc*-SAP beschrieben, beinhalteten: - Zusätzliche Analysen unter Verwendung des Analysesets der Studienabschließer für die folgenden Baselinecharakteristika, Wirksamkeit und Sicherheitsdaten: – Baselinecharakteristika: Demographie und ESRD in der Anamnese – Wirksamkeit: Serumphosphor, Serum-iPTH, Gesamt-Kalzium-Phosphor-Produkt im Serum und der Anteil an Patienten mit kontrollierten Serumphosphor-Spiegeln nach KDOQI – Sicherheit: Hämoglobin, Eisen, Ferritin, Transferrin, TSAT, Vitamine, knochenspezifische alkalische Phosphatase und FGF-23 – Zusätzliche Wirksamkeitsanalysen der Serumphosphorspiegel unter Verwendung des MMRM-MAR-Modells, mit Hinzufügen der Behandlung nach Region als fester Effekt. – Zusätzliche Wirksamkeitsanalysen von Non-Respondern mit Serumphosphor unterhalb und oberhalb des KDOQI-Zielbereichs. – Die Analyse von TEAEs unter Verwendung von angepassten SMQ-Gruppen für spezifizierte MedDRA PTs (siehe Tabelle 10).
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**<u>Einschlusskriterien PA-CL-05A-Studie</u>** 1. Patienten, die innerhalb der letzten 3 Monate vor dem Screening, 3mal/Woche eine Langzeit-HD-Behandlung mit einem Kt/V von ≥1,2 oder eine Peritonealdialyse (PD) mit einem Kt/V von ≥1,7 erhielten. Eine Heim-HD oder eine nächtliche HD (Übernachtung im Zentrum) sind nicht zulässig. 2. Patienten mit Hyperphosphatämie in der Anamnese, die feste Dosen eines Phosphatbinders für mindestens einen Monat vor dem Screening erhielten (eine vorherige Behandlung mit 1 oder 2 Phosphatbindern war zulässig). 3. Männliche und weibliche erwachsene Patienten (Alter ≥18 Jahre zum Zeitpunkt der Einwilligungserklärung). 4. Patienten mit Serumphosphatspiegeln von ≥1,94 mmol/L (≥6,0 mg/dL) während der Auswasch-Phase (eine Auswasch-Phase von mindestens 2 Wochen war obligatorisch). 5. Patienten, die nach Einschätzung des Prüfarztes dazu fähig sind, die Anforderungen der Studie zu verstehen und sich an die Auflagen der Studie zu halten, und die zustimmten, zu den vorgeschriebenen Untersuchungen zu erscheinen. 6. Patienten (oder deren gesetzliche Vertreter), die eine entsprechende schriftliche Einverständniserklärung erteilten. Die Patienten mussten die schriftliche Einverständniserklärung vor jeglichen Studien-bezogenen Abläufen, einschließlich der Screening-Abläufe, erteilen. **<u>Aussschlusskriterien PA-CL-05A-Studie</u>** 1. Patienten mit intakten Parathormon (iPTH)-Spiegeln >800 ng/L (>800 pg/ml oder 88 pmol/L) beim Screening. Patienten mit iPTH >600 ng/L (>600 pg/ml oder 66 pmol/L) beim Screening mussten seitens des Prüfarztes als stabil eingeschätzt werden. 2. Patienten, bei denen nach Einschätzung des Prüfarztes innerhalb der nächsten 12 Monate eine Parathyreoidektomie geplant oder

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		erwartet wird. 3. Patienten, die nach Einschätzung des Prüfarztes während der Studie voraussichtlich eine größere Operation benötigen werden, die mit einem erhöhten Risiko des Patienten verbunden sein könnte oder die sich behindernd auf die Studienuntersuchungen oder -ergebnisse oder die Fähigkeit eine schriftliche Einverständniserklärung zu erteilen oder sich an die Studienabläufe zu halten auswirken könnte. 4. Patienten mit einer Vorgeschichte (innerhalb der letzten 3 Jahre vor dem Screening) von: – einer großen gastrointestinalen (GI) Operation mit wahrscheinlichem Einfluss auf das Behandlungsergebnis mit Phosphatbindern, – einer schweren GI oder hepatische Erkrankungen. 5. Patienten, die nach Ermessen des Prüfarztes derzeit betroffen sind von: – instabiler Angina, – instabiler Hypertonie, – unkontrolliertem Diabetes, – geschätzter Lebenserwartung von unter 12 Monaten, – voraussichtlicher Nierentransplantation während der Studienteilnahme. 6. Patienten mit bekannter Seropositivität für das HI Virus. 7. Patienten, die beim Screening positiv auf das Oberflächenantigen von Hepatitis B und/oder positiv auf die Ribonukleinsäure von Hepatitis C-Virus getestet wurden. 8. Patienten mit schweren Erkrankungen, die nach Einschätzung des Prüfarztes mit einem erhöhten Risiko des Patienten verbunden sein könnten oder die sich behindernd auf die Studienuntersuchungen oder -ergebnisse oder die Fähigkeit eine Einverständniserklärung zu erteilen oder sich an die Studienabläufe zu halten auswirken könnten. 9. Patienten mit: – Hämochromatose oder anderen Störungen der Eisenansammlung in der Anamnese, die zu einem Eisenüberschuss führen könnten, – Serum-Ferritin >2.000 mcg/L (4.494 pmol/L) beim Screening. 10. PD-Patienten mit einer Peritonitis in der Anamnese innerhalb der letzten 3 Monate oder mit ≥3 Episoden innerhalb der letzten 12 Monate. 11. Patienten, die nicht Kalzium basierende Phosphatbinder einnehmen, mit Hyperkalzämie (Gesamtkalzium im Serum >2,60 mmol/L [>10,50 mg/dL]) beim Screening. 12. Patienten mit Hypokalzämie (Gesamtkalzium im Serum <1,9 mmol/L [<7,6 mg/dL]) beim Screening. 13. Patienten mit erhöhter Alanin-Aminotransferase oder Aspartat-Aminotransferase beim Screening, >3-fach der oberen Grenze des Normbereiches. 14. Patienten, die verbotene Medikamente jeglicher Art einnehmen (siehe Abschnitt 9.4.7). 15. Patienten, die vor dem Screening mehr als 2 Phosphatbinder gleichzeitig einnahmen oder Patienten, die vor dem Screening keine Phosphatbinder einnahmen. 16. Patienten mit Drogen- oder Alkoholmissbrauch in der Anamnese innerhalb der letzten 2 Jahre vor dem Screening. 17. Patienten, die derzeit eingeschlossen sind oder innerhalb von <30

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Tagen vor dem Screening eine Studie mit einem anderen Prüfgerät oder Prüfpräparat abgeschlossen haben, oder Patienten, die andere Prüfpräparat(e) erhalten. 18. Patientinnen, die schwanger sind (z.B. positiver Test auf das humane Choriongonadotropin), stillen oder -wenn sie gebärfähig sind- keine angemessenen kontrazeptiven Maßnahmen anwenden. Die Patienten müssen einwilligen, während der Studie sowie einen Monat lang nach der letzten Dosis der Studienmedikation angemessene Verhütungsmethoden anzuwenden. Angemessene Verhütungsmethoden sind als solche definiert, die bei regelmäßiger und korrekter Anwendung eine geringe Versagerquote aufweisen (d.h. unter 1 % pro Jahr), wie Implantate, Injektionspräparate, kombinierte orale Kontrazeptiva, einige intrauterine Hilfsmittel, sexuelle Enthaltsamkeit oder ein vasektomierter Partner. Nicht-gebärfähige Frauen, schließt mindestens 6 Monate vor Studienbeginn sterilisierte Patientinnen, oder mindestens seit 12 Monaten postmenopausale Frauen, definiert als Amenorrhö, ein. 19. Patienten mit einer bekannten Überempfindlichkeit auf eine der verabreichten Studienmedikationen. 20. Patienten, die für eine Behandlung mit PA21 randomisiert wurden, oder diese in der vorliegenden oder einer anderen PA21-Studie erhielten. 21. Patienten mit jeglicher Art an Erkrankung, welche die Fähigkeit des Patienten beeinflusst, eine Einverständniserklärung abzugeben und/oder sich an die Studienabläufe zu halten.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Teil 1 der Studie (PA-CL-05A) wurde in 3 Regionen in 174 Zentren und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) in 143 der 174 Zentren durchgeführt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Verabreichte Behandlungen** Die Patienten stiegen mit derselben Behandlung (PA21 oder Sevelamer) in die Erweiterungsstudie PA-CL-05B ein, mit der sie in der PA-CL-05A randomisiert wurden und mit der Dosis, die sie bei Teilnahmebeendigung in PA-CL-05A erhielten (siehe Abschnitt 9.4.1 in dem CSR von PA-CL-05A). Die folgenden Behandlungen wurden während der Studie PA-CL-05B verabreicht: – Prüftherapie: PA21-Kautabletten mit 2,5 g PA21; mit Dosisbereichen von 5,0 bis 15,0 g/Tag. – Aktive Kontrolle – Sevelamercarbonat: Renvela®-Tabletten mit 800 mg Sevelamerkarbonat; mit Dosisbereichen von 2,4 bis 14,4 g/Tag. Die Anpassungen der Dosen waren sowohl aus Gründen der Verträglichkeit als auch der Wirksamkeit zulässig; der Ziel Serumphosphorspiegel lag zwischen 0,81 bis 1,78 mmol/L (2,5 bis 5,5 mg/dL). Siehe Abschnitt 9.4.4 für die Liste der in dieser Studie verabreichten Dosen. Siehe Abschnitt 9.4.5 für die genauen Zeiten der Dosisverabreichung. PA21- und Sevelamer-Vorräte wurden in einem abgeschlossenen Bereich bei Raumtemperatur (nicht gefroren oder über 25°C) im Studienzentrum gelagert. Ein Temperatur-Log wurde durch das Zentrum aufrechterhalten und durch das Personal im Zentrum täglich, wann möglich, aktualisiert und stand dem Monitor zur Überprüfung im Rahmen der Monitoring-Visiten zur Verfügung. Das Prüfpräparat wurde anhand des Ablaufplans, dargestellt in Tabelle 6

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		und Tabelle 7, ausgehändigt (CSR). Darreichungsform: Kautabletten Stärke: 2,5 g PA21 pro Tablette Aussehen: Runde, braune Tabletten ohne Aufdruck Zwei leicht unterschiedliche PA21-Arzneimittelformulierungen wurden für die Herstellung der in dieser Studie eingesetzten PA21-Kautabletten angewendet. Die ursprüngliche Arzneimittelformulierung, bezeichnet als PA21-1 (in der PA-CL-05A Phase 2 LD-Gruppe verwendet), enthält nur Kartoffelstärke. In der angepassten Arzneimittelformulierung, bezeichnet als PA21-2 (in PA-CL-05A Phase 1 und Phase 2 MD-Gruppe und in PA-CL-05B), wurde ein Drittel der Kartoffelstärke durch vorgelierte Stärke ersetzt. Somit war die direkte Kompression, weitestgehend ohne Gebrauch zusätzlicher Trägerstoffe, des aktiven Wirkstoffs direkt in die Kautabletten möglich. Durch das Weglassen von Trägerstoffen ist es möglich, die doppelte Menge an aktivem Wirkstoff (500 mg versus 250 mg) einer etwa gleichgroßen Tablette beizufügen, und dies reduziert auf diese Weise die Anzahl an Tabletten, die ein Patient einnehmen muss. Die Vergleichbarkeit der 2 Arzneimittelformulierungen wurde durch den Vergleich von Eisenabgabe, Struktur, oxydativem Zustand, Hydratisierung, Partikelgröße- und Chargenanalyse und Stabilitätsdaten dargestellt. Ein begrenztes Programm nicht-klinischer „bridging“-Studien (VFR0117) zeigte, dass PA21-2 sich ähnlich wie PA21-1 bezüglich des Toxizitätsprofils, dem genotoxischen Potential und der Eisenaufnahme/absorption verhielt. Wirkstoff-Name: Sevelamerkarbonat Handelsname: Renvela Darreichungsform: gepresste Filmtabletten Stärke: 800 mg Sevelamer pro Tablette Erscheinung: Weiße, elliptische/ovale Tabletten mit „Renvela 800“ als schwarzer Aufdruck Nicht erlaubt waren die folgenden Medikamente: • Antanzida, die Aluminium, Calcium oder Magnesium enthalten • Orale Eisenpräparationen oder andere Präparate, die die Aufnahme von Eisen fördern (intravenöse Anwendung war erlaubt) • Phosphatbinder (außer der Studienmedikation) • Begleitmedikamente, die einen direkten Einfluss auf den Serumphosphatspiegel (z.B. Vitamin D, Vitamin D Analoga) haben Dietätische Restriktionen (z.B. Einschränkungen der Calcium- und Phosphatzufuhr) sowie das Dialyse-Regimen (z.B. Dauer der Dialyse, Anzahl der HD pro Woche, Anzahl der PD-Austausche pro Tag oder andere Modalitäten der Dialyse) wurden nach Möglichkeit während der Dauer der Studie in Abstimmung mit der lokalen klinischen Praxis konstant gehalten. Änderungen waren erlaubt, wenn sie aus Gründen der Sicherheit und Verträglichkeit indiziert waren.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien,	Im vorliegenden Dossier wurden zwei verschiedene Auswertungen vorgestellt:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	1. Ergebnisse des ersten Teils der Studie PA-CL-05A/05B (PA-CL-05A) 2. Ergebnisse der gepoolten Analyse aus des ersten Teils der Studie PA-CL-05A/05B (PA-CL-05A)mit der Extenstionsstudie PA-CL-05B dargestellt. In der Auswertung PA-CL-05A waren die folgenden Endpunkte geplant: **PA-CL-05A-Studie** Primäre Wirksamkeit: Veränderung des Phosphorspiegels im Serum während Phase 2 – ein Überlegenheitsvergleich zwischen der Gruppe PA21 MD und der Gruppe PA21 LD. Sekundäre Hauptwirksamkeitsparameter: Veränderung des Serumphosphorspiegels in Woche 12 gegenüber dem Ausgangswert - ein Nicht-Unterlegenheitsvergleich zwischen PA21 und Sevelamer. Hauptsicherheitsendpunkte: Vergleich der therapiebedingten unerwünschten Ereignisprofile (treatment-emergent adverse event, TEAE), Hämatologie und biochemischen Laborparameter, Eisenparameter, Knochenmarkern, Vitaminen, Vitalzeichen und Elektrokardiogramme (EKG) zwischen PA21 und Sevelamer. In Teil 1 der Studie PA-Cl-05A/05B (PA-CL-05A) wurden folgende Endpunkte ausgewertet: Sowohl in der Gesamt- als auch in der Teilpopulation ausgewertet: <u>Wirksamkeit</u> • Mortalität o Gesamtmortalität • Morbidität o Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis • Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis (event) • Patienten mit kardialen Störungen (disorder) • Patienten mit vaskulären Störungen (disorder) o Patienten mit Störungen des Nervensystems o Patienten mit symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Fraktur o Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie (PT, FAS, SAF) o Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie (Laborwerte, FAS, SAF) o Patienten mit anhaltender Hyperkalzämie (FAS, SAF)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Patienten mit hyperkalzämischer Krise (FAS, SAF) • Compliance (70-120 %, 80-120 %) • Veränderungen im Serumphosphatspiegel • Veränderungen im Serumkalziumspiegel • Patienten mit Hospitalisierung • Lebensqualität ○ Gesundheitsbezogene Lebensqualität: SF-36 • Summe der physischen Komponenten (PCS) • Summe der mentalen Komponenten (MSC) ○ Tablettenlast ("pill burden") <u>Sicherheit</u> • Patienten mit unerwünschtem Ereignis (UE) • Patienten mit schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis (SUE) • Patienten mit Therapieabbruch wegen UE • Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad ○ Milde UE ○ Moderate UE ○ Schwere UE • Patienten mit metabolischer Azidose • Patienten mit Hyperphosphatämie (PT) • Patienten mit Hyperphosphatämie (Laborwerte) • Patienten mit anhaltender Hyperphosphatämie • Patienten mit Hypophosphatämie (PT) • Patienten mit Hypophosphatämie (Laborwerte) • Patienten mit anhaltender Hypophosphatämie • Patienten mit Hypokalzämie (PT) • Patienten mit Hypokalzämie (Laborwerte) • Patienten mit Hyperparathyreoidismus (PT) • Patienten mit Hyperparathyreoidismus (Laborwerte) • Patienten mit Diarrhö getrennt nach Schweregrad ○ Milde Diarrhö ○ Moderate Diarrhö ○ Schwere Diarrhö • Patienten mit gastrointestinalen Störungen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Übelkeit ○ Übelkeit (SUE) ○ Erbrechen ○ Erbrechen (SUE) ○ Verringerter Appetit ○ Verringerter Appetit (SUE) ○ Obstipation ○ Obstipation (SUE) ○ Patienten mit gastrointestinalen Störungen (SUE) • Patienten mit gastrointestinalen Blutungen • Patienten mit Hyperkaliämie • Patienten mit Anämie ○ Patienten mit Anämie ○ Patienten mit Anämie (SUE) Die Erhebungszeitpunkte des ersten Teils der Studie PA-CL-05A/05B (PA-CL-05A) wurden zur besseren Lesbarkeit im Anschluss an die Tabelle zur Methodik der Studie PA-CL-05A/05B dargestellt.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	**Prüfplan-Änderung 1 des ersten Teils der Studie PA-CL-05A/05B (PA-CL-05A)vom 9. November 2010** Amendment 1 wurde vor dem Screening und Einschluss der Patienten eingeführt und führte u.a. zu folgender Änderung, welche die Studiendurchführung beeinflussten: – Ursprünglich wurde nur das Gesamt-Kalzium im Serum für Laboranalysen im Prüfplan aufgeführt; da Prüflabore generell auch die Bewertung von korrigiertem und ionisiertem Kalzium anbieten, wurden diese Analysen dem Prüfplan hinzugefügt. Weitere Änderungen liegen nicht vor.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Berechnung des Stichprobenumfangs für PA-CL-05A basierte auf dem sekundären Wirksamkeitsendpunkt, dem Nicht-Unterlegenheitsvergleich der Änderung zwischen PA21- und Sevelamer-Serumphosphorspiegel zwischen Ausgangswert (Baseline) und Woche 12. Insgesamt waren 507 Patienten (Per-Protocol Set [PPS] für PA-CL-05A) bei einer Randomisierung von 2:1 erforderlich (338 Patienten in der PA21-Gruppe und 169 Patienten in der Sevelamer-Gruppe). Unter Berücksichtigung einer 20 %-igen Ausschlussrate von Patienten aus dem PPS, war ein Minimum von 636 Patienten für PA-CL-05A erforderlich (424 in der PA21-Gruppe und 212 in der Sevelamer-Gruppe). Alle Patienten, die eine Behandlung in der PA-CL-05A-Studie abgeschlossen hatten (Phase 1 oder Phase 2, mit Ausnahme der Patienten, die in Gruppe PA21 LD der Phase 2 primärer Wirksamkeitsendpunkt randomisiert wurden) und, welche die Anforderungen für die Verlängerungsstudie erfüllten, waren für die Aufnahme zulässig. Basierend auf einer Ausscheiderate von bis zu 50 % in der PA-CL-05A-Studie wurde erwartet, dass mindestens 450 Patienten (300 in der PA21-Gruppe und 150

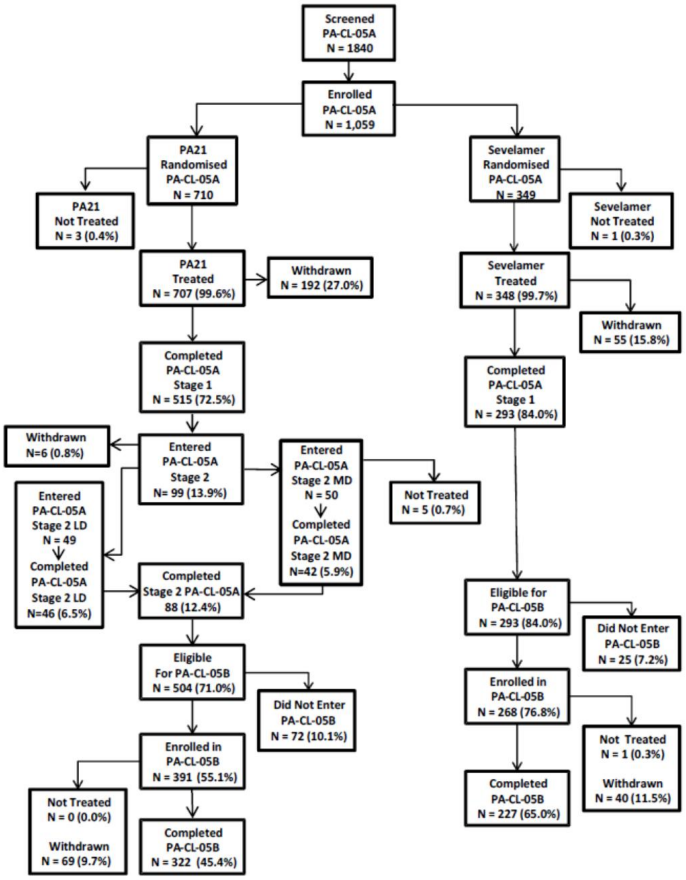
Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		in der Sevelamer-Gruppe) angemeldet sein würden. Das Ersetzen der Patienten war nicht zulässig.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	**Studienende** Alle abschließenden oder ausgeschlossenen Patienten wurden gebeten, die Bewertungen zum Studienende durchzuführen. Zusätzlich wurde jeder Patient unabhängig davon, ob dieser die Studie abschloss oder vorzeitig abbrach, für 14 Tage nach der letzten Studienvisite oder der letzten Einnahme des Prüfpräparates nachbeobachtet (der jeweils spätere Zeitpunkt), um neu auftretende UEs und Begleitmedikationen zu erfassen. Diese Nachbeobachtung wurde entweder durch einen Telefonanruf oder während eines Klinikbesuches durchgeführt. Alle SUEs vom Zeitpunkt der Einwilligungserklärung bis 30 Tage nach der letzten Studienvisite des Patienten oder 30 Tage nach der letzten Gabe des Prüfpräparates, jeweils der längere Zeitpunkt, wurden an die Vifor Pharma Sicherheitsabteilung gemeldet. **Frühzeitiges Ausscheiden** Patienten konnten jederzeit aus der Studie ausscheiden. Patienten konnten durch den Prüfarzt oder den Sponsor ausgeschlossen werden, wenn angenommen wurde, dies sei im besten Sinne des Patienten. Die Patienten wurden ausgeschlossen, wenn zu irgendeinem Zeitpunkt während der Studie, trotz angemessener Anpassungen der Dosis (siehe Abschnitt 9.3.3), ihre Serumphosphorspiegel die obere Sicherheitsgrenze von 2,75 mmol/L (8,5 mg/dL) überschritten oder die untere Sicherheitsgrenze von 0,81 mmoL/L (2,5 mg/dL) unterschritten (bestätigt durch eine Wiederholung der Probe nach einer Woche). Patienten wurden ausgeschlossen, wenn ihre Serumkalziumspiegel 2,75 mmol/L (11,00 mg/dL) zu irgendeinem Zeitpunkt während der Studie überschritten (bestätigt durch eine Wiederholungsprobe nach einer Woche), trotz angemessener „Rettungs"-Interventionen, d.h. die Verringerung oder Beendigung der Gabe des Kalziumergänzungsmittels, Verringerung oder Beendigung der Gabe von aktiven Vitamin-D-Metaboliten, Erhöhung der Dosis an Kalzimimetikum, Verringerung des Kalziumgehalts im Dialysat (siehe Abschnitt 9.3.3). Patienten wurden auch ausgeschlossen, wenn das Hinzufügen eines zusätzlichen Phosphatbinders zu dem Behandlungsregime erforderlich war. Alle ausgeschlossenen Patienten wurden gebeten, an der Bewertung zum Studienende teilzunehmen (Visite 16 für die Auswertung PA-CL-05A und Visite 8 für Studie PA-CL-05B).
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nach Abgabe der schriftlichen Einwilligungserklärung wurden die Patienten gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien der PA-CL-05A-Studie gescreened, und geeignete Patienten wurden im Verhältnis 2:1 in die PA21-Gruppe oder Sevelamer-Gruppe randomisiert. Um den Selektionsbias zu minimieren, wurde ein zentrales globales Randomisierungsverfahren (mittels eines IVRS) in PA-CL-05A eingesetzt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Es wurde keine Stratifizierung durchgeführt.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der	Um den Selektionsbias zu minimieren, wurde ein zentrales globales Randomisierungsverfahren (mittels eines IVRS) in PA-CL-05A eingesetzt. Bei Studieneinschluss rief der Prüfarzt ein IVRS an, um die Aufnahme des

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Patienten in eine der Studien zu registrieren.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierungsliste wurde durch die Firma „Perceptive Informatics“ erstellt und verwaltet. Bei Studieneinschluss rief der Prüfarzt ein IVRS an, um die Aufnahme des Patienten in eine der Studien zu registrieren.
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?	Aufgrund der Undurchführbarkeit der Aufrechterhaltung der Verblindung der Studientherapie wurde ein **offenes Design** während der Studien PA-CL-05A und PA-CL-05B angewendet. Zusätzlich sind die Beschaffung und/oder die Herstellung von Placebos für Sevelamer und PA21 nicht durchführbar und/oder technisch herausfordernd. Da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird, würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen. Ein Placebo hätte zu einer sofortigen Entblindung aufgrund von Unterschieden in der Stuhlfarbe bei Patienten, die PA21 einnehmen, geführt (welcher aufgrund des Eisengehalts in den PA21-Tabletten verfärbt sein wird). Zudem beeinflusste das offene Design nicht den primären Wirksamkeitsendpunkt des Serumphosphors, welcher ein objektiver Laborparameter ist und von einem von 2 Zentrallaboren analysiert wurde. Alle Wirksamkeitsanalysen wurden anhand von Laborwerten dieser Zentrallabore durchgeführt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend, da offene Studie.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	PA-CL-05A Die primäre Überlegenheitsanalyse beim Vergleich von PA21 MD versus PA21 LD in Phase 2 wurde mittels einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit den Kovariablen Ausgangsphosphorspiegel im Serum und Region durchgeführt. Die sekundäre Hauptwirksamkeitsanalyse auf Nicht-Unterlegenheit beim Vergleich von PA21 versus Sevelamer, wurde mittels einer ANCOVA mit

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		dem Ausgangs-Serumphosphorspiegel, dem Dialysetyp und der Region als Kovariable durchgeführt. Die primären Sicherheitsanalysen verglichen die AE-Profile, und signifikante Änderungen in den routinemäßigen biochemischen/hämatologischen Labortests zwischen PA21 und Sevelamer und wurden mittels deskriptiver Statistik dargestellt. Wirksamkeitsanalysen: Die Veränderung der Serumphophorspiegel vom Ausgangswert in PA-CL-05A zu den einzelnen Zeitpunkten der gepoolten PA-CL-05A/PA-CL-05B-Studien (einschließlich Endpunkt PA-CL-05A Woche 24, Ausgangswert und Endpunkt PA-CL-05B) sind für das FAS, FAS5B und Studienabschließer zusammengefasst. Das Mixed Effects Modell für wiederholte Messungen/fehlende im Zufallsmodell wurde für die Hauptwirksamkeitsanalyse über Veränderung des Serumphosphors auf die Ausgangswerte bezogen angewendet, die in den Wochen 4, 8, 12, 16, 20, 24 und 28 in PA-CL-05B gesammelt wurden. Die Modelbedingungen beinhalteten den Patienten als zufälligen Effekt, feste Wocheneffekte, Interaktion von Behandlung und Behandlung-nach-Woche (Visite), Region (US/EU/ROW), Dialysetyp und Ausgangswerte des Serumphosphorspiegels als Kovariable. Das Signifikanzniveau aller Tests lag bei alpha = 0,05, und es wurden keine Adjustierung bezüglich der Vielzahl an Tests durchgeführt. Es wurden Konfidenzintervalle von 95 % für die Unterschiede der Serumphosphorspiegel zwischen den Gruppen PA21 und Sevelamer berechnet. Tatsächliche Werte und Veränderung vom Ausgangswert des Gesamtkalzium-Phosphor-Produkts im Serum werden für jeden Zeitpunkt für das FAS, FAS5B und Studienabschließer zusammengefasst. Sicherheitsanalysen: Unerwünschte Ereignisse wurden anhand des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MeDRA) Version 13.1 kodiert und nach Systemorganklasse und Preferred Term zusammengefasst. Zusammenfassende Statistiken werden über Inzidenz und Prävalenz eines TEAE für das SS und SS5B bereitgestellt. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Serious Adverse Events, SAE), SUEs die zum Tode führten und TEAEs oder SUEs, die zum Ausscheiden führten, wurden ebenfalls zusammengefasst und aufgelistet. Veränderungen in den Laborwerten, Vitalzeichen, Ergebnissen körperlicher Untersuchungen und EKG-Parameter wurden ebenfalls für das SS nach Behandlungsgruppe mittels deskriptiver Statistik und/oder Shift-Tabellen zusammengefasst. Veränderungen in den Laborwerten für die Eisenparameter wurden ebenfalls für die Studienabschließer zusammengefasst. Zusätzlich wurden die Anzahl und der Prozentsatz an Patienten mit anhaltenden Episoden von Hyperkalzämie, Hypo/Hyperphosphatämie und Hyperparathyreoidismus für das SS nach Behandlung zusammengefasst. Weitere Analysen: Die Tablettenbelastung wurde nach Behandlungsgruppe zusammengefasst. Veränderungen der Ernährungsgewohnheiten und Dialyse-Parameter wurden nach Behandlungsgruppen zusammengefasst. <u>Zusätzliche Auswertungenfür dieses AMNOG Dossier:</u> **Teil 1 der Studie PA-CL-05A/05B (PA-CL-05A)**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Methoden und Definitionen wurden nach dem PA-CL-05A Studienprotokoll / Statistischen Analyseplan ausgerichtet. Die Sets, welche für die Analysen verwendet wurden, waren definiert als: • Safety Set (SS): Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten wurden in die Analyse eingeschlossen. • Full Analysis Set (FAS): Das FAS besteht aus Patienten, die den folgenden Kriterien entsprachen: - Randomisierung - Erhalt von mind. einer Dosis der Studienmedikation - Vorhandensein von mind. einer post-Baseline Erhebung Die Patienten in dieser Gruppen wurden anhand der ihnen zugeteilten Behandlung analysiert. • Teilpopulation A2 (war im Studienprotokoll nicht vorgesehen/definiert) Die Teilpopulation A2 (sowohl für das Safety-, als auch das Full Analysis Set) umfasste alle Patienten, die einen Kalziumspiegel (Total calcium) von $\geq$ 2,54 mmol/L und/oder ein Kalzium x Phosphat-Produkt $\geq$ 4,5 $mmol^2/L^2$ bei der Baselinemessung hatten. Für die Auswertung im Dossier wurde auf Verlangen des G-BA eine zusätzliche Subgruppe mit Begleitmedikation ausgewertet, die im Studienprotokoll nicht vorgesehen war. Die Subgruppe „Begleitmedikation“ umfasste alle Patienten, die eine der folgenden Begleitmedikationen während irgendeines Zeitpunktes der Studie einnahm: • Kalzium-Homöostase Medikamente • Mineralstoffe (Leukovit ausgeschlossen) • Vitamin D und Analoga • Cinacalcet • Kalzium Acetat und Kalzium Polystyren Sulfonate Für die Wirksamkeitsanalysen wurde der Endpunkt als Messung in Woche 24 oder als letzter messbarer Wert, wenn der Messwert in Woche 24 fehlte, definiert. Analysen, die auf Labormessungen beruhten beinhalteten Stage 2 Auswertungen nicht; es wurden nur Auswertungen bis Woche 24 verwendet. Analysen, welche auf unerwünschten Ereignissen beruhten, beinhalteten auch solche Ereignisse, die in Stage 2 auftraten. Alle Analysen beruhten auf der gepoolten integrierten PA-CL-05A/PA-CL-05B-Datenbank. Der Grund dafür, dass nicht die PA-CL-05A Datenbank für die Auswertung des Studienberichts des ersten Teils der Studie PA-CL-05A/05B (PA-CL-05A)verwendet wurde liegt darin, dass nach dem Schließen der 05A-Datenbank noch mehr/weitere Informationen vorlagen,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		welche die integrierte Datenbank PA-CL-05A/PA-CL-05B vervollständigten und kompletter und korrekter gestalten. Daher können zwischen den aktuellen Analysen und dem Studienbericht des ersten Teils der Studie PA-CL-05A/05B (PA-CL-05A)leichte Diskrepanzen auftreten. Die Baselinecharakteristika und die demographischen Daten basieren ebenfalls auf der gepoolten PA-CL-05A/PA-CL-05B-Datenbank, da einige Werte für Rasse, Dialysetyp, Größe und Datum der ersten Dialyse während des zweiten Teils der Studie, PA-CL-05B, vom Prüfer noch verändert wurden.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Im Folgenden werden die Analysen, die nur Teil 1 der Studie (PA-CL-05A) betreffen beschrieben: Bei der PA-CL-05A-Phase wurden für die Gesamtpopulation folgende Subgruppenanalysen durchgeführt: Post hoc definierte Teilpopulation und Subgruppenanalysen nach Vorgaben G-BA: Für die beiden eingeschlossenen Studien wurden im Rahmen des Beratungsgesprächs mit dem G-BA eine Teilpopulation und weitere Subgruppen post hoc definiert, die für alle Endpunkte ausgewertet wurden: Teilpopulation A2: Für das vorliegende Dossier wurde eine Teilpopulation (A2) retrospektiv ausgewertet und dargestellt: Diese umfasst Patienten, bei denen kalzium- und aluminiumhaltige Phosphatbinder (auch in Kombination) laut Fachinformation kontraindiziert sind (z. B. Hyperkalzämie). Subgruppen der Gesamtpopulation sowie der Teilpopulation A2: • Geschlecht (männlich, weiblich) • Alter (<65, ≥65) • Dialyse Status (HD, PD) • Region: EU: Österreich, Belgien, Tschechische Republik, Deutschland, Lettland, Litauen, Polen; Rumänien, Schweden, UK (Schweden schloss keine Patienten ein) USA ROW: Kroatien, Russland, Serbien, Süd Afrika, Ukraine • Rasse (Schwarz, Weiss, Andere) • Begleitmedikation • Vorherige Behandlung mit Sevelamer • Ethnizität

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Im ersten Teil der Studie PA-CL-05A/05B (PA-CL-05A) wurden im Rahmen eines ANCOVA Modells für die Gesamtpopulation noch zusätzlich folgende Parameter untersucht: • Serumphosphatspiegel zum Zeitpunkt der Baselinemessung <7.5mg/dL; ≥7.5mg/dL • Vergangener Zeitraum seit der ersten Dialyse (Zeitraum über oder unter tatsächlichen medianen Zeitraum seit der ersten Dialyse) • Vorherige Behandlung mit einem oder mehreren Phosphatbindern • Hautpgrund für die terminale Niereinsuffizienz (Bluthochdruck, Diabetes, Andere)
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	In Teil 1 der Studie (PA-Cl-05A) wurden zu Beginn 1.840 Patienten gescreent und letztendlich 1.059 Patienten in die Studie eingeschlossen. 710 Patienten wurden in den PA21 Behandlungsarm randomisiert und 349 in den Sevelamer-Behandlungsarm (a). 3 Patienten wurden nicht mit PA21 behandelt (b) und 1 Patient erhielt keine Sevelamer Medikation (b). In die Analyse der Zielkriterien gingn im PA21 Behandlungsarm 707 Patienten ein (SAF) und im Sevelamerarm 348 Patienten (SAF) (c).

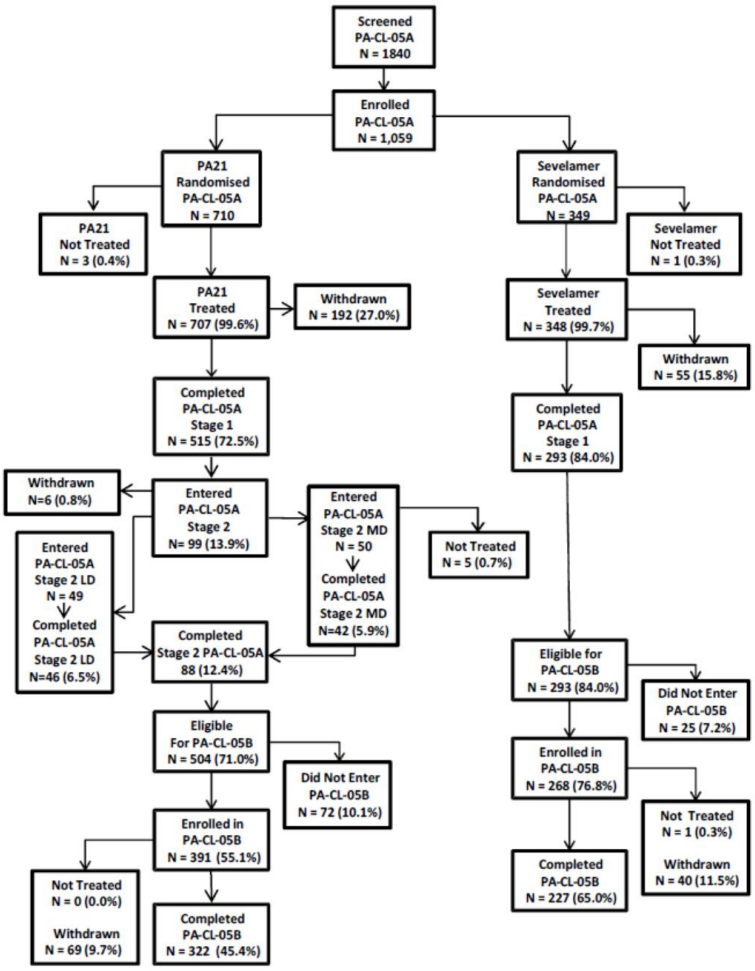
Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	PA-CL-05A: Der 1. Patient wurde mit der 1. Visite am 7.3.2011 aufgenommen, der letzte Patient hatte seine letzte Visite am 9.4.2012.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete wie geplant.
a: nach CONSORT 2010.		

Tabelle 4-492 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <PA-CL-05A/05B>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die Studie bestand aus zwei Teilen, die zeitlich nacheinander durchgeführt wurden: **Studie PA-CL05A** (2 Phasen: "Stage 1" und "Stage 2"): Primäre Fragestellung war die Untersuchung der Überlegenheit von PA21 Erhaltungsdosis (MD) versus PA21 in niedriger Dosis (LD) zur Erhalung eines Phosphat-senkenden Effekts bei Patienten unter hoher Dosis (MD) mittels Vergleich der Veränderung des Phophatlevels während einer Periode von 3 Wochen (Stage 2). Zusätzlich wurden Sicherheit und Verträglichkeit untersucht. Zielsetzungen: – Phase 1: Vergleich der Effektivität (nicht-Unterlegenheit nach 12 Wochen) und Sicherheit (nach 24 Wochen) von PA21 im Vergleich zu Sevelamer. – Phase 2: Vergleich der Erhaltung einer Senkung des Serum-Phosphatspiegels (Überlegenheitsanalyse) zwischen PA21 MD und PA21 LD unter Verwendung eines „Absetz"-Designs (*withdrawal design*). **Studie PA-CL05B:** Primärer Effektivitätsendpunkt war die Feststellung einer Überlegenheit von PA21 MD über LD bzgl. der Erhaltung eines Phosphat-senkenden Effekts bei Patienten unter Dialyse. Wichtigster sekundärer Endpunkt war die Feststellung der nicht- Unterlegenheit von PA21 versus Sevelamer bzgl. einer Senkung des Serum-Phosphatspiegels bei Patienten unter Dialyse. Die Sicherheit der Anwendung wurde ebenfalls untersucht. Die integrierte Analyse **PA-CL05A/B** berücksichtigt beide Teile der Studie, Teil 1 (PA-CL05A) sowie Teil 2 (PA-CL05B). Die teilnehmenden Patienten wurden in einer gepoolten Analyse zusammengefasst: **Kombination der Studien Studie PA-CL05A und PA-CL05B („integrierte Analyse"):** Primäre Zielsetzung der integrierten Analyse war die Einschätzung von Langzeit-Sicherheit und Verträglichkeit von PA21. Sekundäre Endunkte: – Vergleich der Langzeit-Kontrolle des Serum-Phosphatspiegels von PA21 versus Sevelamer. – Vergleich von Sicherheit und Verträglichkeit von PA21 versus Sevelamer. Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse vom esten Teil der Studie (**Studie PA-CL05A**) sowie die integrierte Analyse von Teil 1 und Teil 2 der Studie(**PA-CL05A/B**) dargestellt. Die Daten aller teilnehmenden Patienten wurden für die integrierte Analyse ausgewertet.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive	**PA-CL05A**: randomisierte, offene, aktiv-kontrollierte, multizentrische Dosisfindungs-Studie im Parallelgruppendesign zum Vergleich von 5 unterschiedlichen PA21-Dosierungsregimes (Verhältnis 1:1:1:1:1:1) mit zwei unterschiedlichen Phasen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Zuteilungsverhältnis	**PA-CL05B:** Extenstionssstudie für weitere 24 Wochen für alle verfügbaren Patienten der Studie PA-CL05A (ohne erneute Randomisierung) Die integrierte Analyse beider Studienteile wurde für alle teilnehmenden Patienten durchgeführt.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**PA-CL-05A-Studie:** **Prüfplan-Änderung 1 des ersten Teils der Studie PA-CL-05A/05B (PA-CL-05A)vom 9. November 2010** Amendment 1 wurde vor dem Screening und Einschluss der Patienten eingeführt und führte zu den folgenden Änderungen, welche die Studiendurchführung beeinflussten: – Ursprünglich wurde nur das Gesamt-Kalzium im Serum für Laboranalysen im Prüfplan aufgeführt; da Prüflabore generell auch die Bewertung von korrigiertem und ionisiertem Kalzium anbieten, wurden diese Analysen dem Prüfplan hinzugefügt. – Beim Erstellen des eCRF wurde eine Diskrepanz in den möglichen Folgen eines AEs und dessen Formulierung festgestellt; daher wurde die Formulierungen geändert, um eine Übereinstimmung zu erlangen. Neue Formulierung: Der Ausgang kann als genesen ohne Folgeschäden, genesen mit Folgeschäden, verbessert; verschlechtert; besteht nach Ende der Studie noch weiter oder als tödlich beschrieben werden. – SAEs wurden als behoben bewertet, wenn die Kriterien für schwerwiegend nicht mehr zutrafen; jedoch fehlte diese Erläuterung im Prüfplan und wurde daher diesem hinzugefügt. Neue Formulierung: Das Auflösungsdatum des SAEs wurde definiert als der Zeitpunkt, an dem die Symptome abklingen oder das Ereignis als chronisch (z.B. mit Folgeschäden) oder stabil bewertet wird, und/oder wenn die Kriterien für schwerwiegend nicht mehr zutreffend ist. – Die Formulierung der ersten Frage auf dem Fragebogen zur Patientenzufriedenheit war hinsichtlich der nachgefragten Art der Tabletten unklar und wurde dahingehend geändert, so dass klar wurde, dass nach Phosphatbindern rückgefragt wird. **Prüfplan-Änderung 2 des ersten Teils der Studie PA-CL-05A/05B (PA-CL-05A)vom 25. Januar 2011** Amendment 2 wurde vor dem Screening und Einschluss der Patienten eingeführt und führte zu den folgenden, die Studiendurchführung beeinflussenden Änderungen: – Nächtliche HD wurde aus logistischen Gründen als Einschlusskriterium ausdrücklich nicht zugelassen. Neue Formulierung: Patienten, die 3 mal pro Woche eine Langzeit-HD mit Kt/V $\geq$ 1,2 oder eine PD mit Kt/V $\geq$ 1,7 pro Woche mindestens 3 Monate vor dem Screening erhalten haben. Eine Heim-HD oder eine nächtliche HD (Übernachtung im Zentrum) wurden ausgeschlossen. – Das wash-out-Verfahren wurde zum Hinweis darauf erläutert, dass eine wash-out-Phase von mindestens 2 Wochen obligatorisch ist, und - wenn nötig - eine wash-out-Visite nach 4 Wochen stattfinden kann. Ferner zur Empfehlung, wann Patienten (PD und HD) hinsichtlich ihrer qualifizierenden Ergebnisse (Eignung) randomisiert werden sollten. – Zusätzlich wurde für die Bewertung der körperlichen Untersuchung Flexibilität des Zeitpunktes hinzugefügt, sodass körperliche

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Untersuchungen zu jedem Zeitpunkt während der Dialysesitzung/Studienvisite stattfinden konnten, da sich das Erfordernis einer körperliche Untersuchung vor der HD als unpraktisch für manche Zentren herausstellte. – Die Vorgabe, EKG-Messungen vor der 3. Dialysesitzung der Woche durchzuführen, erwies sich unpraktisch für manche Zentren und wurde dahingehend geändert, dass EKGs auch vor der 2. oder 3.Dialysesitzung der Woche durchgeführt werden konnten. – Spezifikationen zu Nachbeobachtungsanrufen der Patienten wurden hinzugefügt: Hatte der Prüfarzt den Patienten im Rahmen eines Klinikbesuches zum Ende des Berichtszeitraumes nicht untersucht , musste er 2mal versuchen, den Patienten telefonisch zu erreichen; gelang dies nicht, musste er einen Brief per Einschreiben mit Rückschein senden. – Eine „Hauptmahlzeit" wurde als die Mahlzeit mit dem höchsten Phosphatgehalt definiert. – Ein DSMB wurde hinzugefügt, um die Sicherheit der Studienteilnehmer zu gewährleisten. – Die Lagerbedingungen des Arzneimittel wurden genau spezifiziert und die Vorschrift zur täglichen Aufzeichnung der Arzneimittel-Lagertemperatur hinzugefügt. – Die Vorgabe zur axillären Messung der Körpertemperatur wurde um eine orale oder aurikuläre Messmethode erweitert, um der Präferenz der Zentren entgegenzukommen. – Es gab in dem derzeitigen Prüfplan keine Vorgaben bezüglich der zu erfassenden Dialyse- und Ernährungsparameter, diese wurden daher hinzugefügt. – Auf Anfrage des IRB/EC wurden die Vorschriften für eine Nachbeobachtung von SAE-Meldungen nach Studienabschluss genauer spezifiziert, um einen Nachbeobachtungsanruf für im Rahmen eines Klinikbesuches nicht untersuchte Patienten vorzugeben. Die Spezifikationen zur Vorgehensweise bei der Kontaktaufnahme mit einem Patienten wurden ebenfalls hinzugefügt. **Prüfplan-Änderung 3 des ersten Teils der Studie PA-CL-05A/05B (PA-CL-05A)vom 20. Juni 2011** Amendment 3 wurde während der Durchführung der Phase 1 und vor Beginn der Phase 2 eingeführt und führte zu den folgenden, die Studiendurchführung beeinflussenden Änderungen: – Im Ausschlusskriterium 9 wurde der Höchstwert für den Ferritin-Spiegel im Serum geändert: – SI-Einheiten wurden hinzugefügt, die Beziehung zum C-reaktiven Protein entfernt und ein neuer Höchstwert (>2.000 mcg/l) hinzugefügt. Bei Dialysepatienten mit Eisenüberladung liegen die Werte des Ferritin-Spiegel im Serum über 2.000 mcg/l. Werte unter 2.000 mcg/l können mit dem Entzündungsstatus der Patienten erklärt werden und mit der üblichen Praxis einer intravenösen Gabe von Eisenpräparaten. Das C-reaktive Protein liegt bei Dialysepatienten selten im Normalbereich, die meisten Patienten haben aufgrund ihres Entzündungsstatus hohe Werte. – Der Stichprobenumfang wurde erhöht, um sicherzustellen, dass eine ausreichende Anzahl an Patienten zur Erfüllung der regulatorischen Anforderungen für eine langfristige Sicherheit vorhanden war. In Amendment 3 des Prüfplans PA-CL-05A wurde der Stichprobenumfang der Studie von n=640 auf n=940 erhöht, um einer

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		geplanten PPS-Auswertung von 507 bzw. 752 zu entsprechen. Schlussendlich wurden aufgrund der Screening-Abläufe und der wash-out-Phase 1.059 Patienten randomisiert. Der zu erwartende Verlust von 20% auswertbarer Patienten zwischen der randomisierten Patientenpopulation und dem PPS erwies sich als unterschätzt, sodass das finale PPS n=685 Patienten umfasste. – Die maximale Dauer des Screening-Zeitraumes wurde auf 3 Wochen verlängert, um notwendige Wiederholungen von Laborproben sowie den Erhalt der Auswertungen zeitlich zu ermöglichen(wie z.B. hämolytische Proben). – Die Häufigkeit der Kt/V-Berechnungen wurde geändert und die Parameter für die Kt/V-Berechnungen korrigiert. – Kalzium-basierte Antazida wurden der Liste verbotener Medikamente hinzugefügt. Während der Studie eingenommene Kalzium-basierte Antazida (einschließlich der wash-out-Phase) könnten die Serumphosphor-Resultate beeinflussen, da sie auch als Phosphatbinder wirken. – Die Vorschrift zur Angabe von Herstellernamen der im eCRF dokumentierten Begleitmedikationen wurde hinzugefügt. – Die Anforderung, dass sowohl differentiale (%) als auch absolute Werte für alle Untergruppen der weißen Blutkörperchen bestimmt werden sollten, fehlte und wurde daher hinzugefügt. – Die während der Studie entnommene Gesamtblutmenge wurde aufgrund der zusätzlichen Kalzium- und Kt/V-Messungen geändert. Die Einverständniserklärungen der Patienten und die eCRFs wurden formell abgeändert, um diese Änderungen zu berücksichtigen. Die folgenden Änderungen wurden zur Erläuterung der Absicht und aus logistischen Gründen durchgeführt. Eine Mitteilung über die Veränderungen wurde an die Prüfärzte versandt. – Im Prüfplan wurden folgende Begleitmedikationen als verboten aufgelistet: orale Eisenpräparate, orale Vitamine, die Eisen enthalten sowie andere orale Eisen enthaltende Ergänzungsmittel. – Der Zweck hinsichtlich der verbotenen Begleitmedikationen wurde erläutert, um den Ausschluss nur von oralen Eisen-Therapien und -Ergänzungsmittel speziell zur Erhöhung der Eisenaufnahme vorzuschreiben. – Im Prüfplan wird darauf hingewiesen, Proben von Knochenmarkern und FGF-23 einzufrieren und für spätere Analysen aufzubewahren. Da es aber nicht notwendig war, die Analysen zu verzögern, wurden die Proben sofort zum Testlabor versendet und nicht eingefroren oder für spätere Analysen aufgehoben. **Änderungen zu den geplanten Analysen der Studiendaten** Dieser SAP wurde basierend auf den ICH E3- und E9-Richtlinien entwickelt und nimmt Bezug auf den Originalprüfplan und die Prüfplan-Änderungen. Der finale SAP wurde am 01. Juni 2012 genehmigt. Es gab nur wenige Abänderungen der statistischen Analysen, die wie folgt im finalen Prüfplan beschrieben werden: – Zusätzliche Analysesets wurden im SAP adressiert. Die PES-, PEPPS - und SS2-Analysesets wurden hinzugefügt, um die angemessenen Patientengruppen für die primäre Wirksamkeitsanalyse sowie für die Sicherheits- und Verträglichkeitsbewertungen der Phase 2 zu definieren, in der PA21 MD mit PA21 LD verglichen wird.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		– Das PES war das FAS für Phase 2 und beinhaltet in Phase 2 randomisierte Patienten. Die Definition des PES bringt eine größere Klarheit bezüglich der evaluierbaren Patienten für die Primäranalyse innerhalb des FAS anhand des spezifischen (2-Phasen) Studiendesigns. Dasselbe galt für das PEPPS, welches ein Subset des PES für die Phase 2 war, und das SS2, das ein Subset für die Sicherheit der Phase 2 darstellt. – Die primäre Wirksamkeitsanalyse sollte gemäß des Prüfplans zunächst für das FAS berichtet werden. Die Analysen wurden jedoch mit dem PES- und PEPPS-Set in Übereinstimmung mit dem finalen SAP durchgeführt. – Nur ein Patient in der Sevelamer-Gruppe meldete verfärbten Stuhl in Phase 1, und kein Patient in der PA21-Gruppe meldete verfärbten Stuhl in Phase 2. Die folgenden geplanten Tabellen waren nicht aussagekräftig und wurden deshalb nicht erstellt: – Tabelle 14.3.4.4.3. Gastrointestinale Behandlungs-bedingte unerwünschte Ereignisse (Treatment Emergent Adverse Events, TEAE) nach Preferred Term während Phase 1 bei maximaler Tagesdosis. SevCa-Behandlungsgruppe – Tabelle 14.3.4.5. Gastrointestinale Behandlungs-bedingte unerwünschte Ereignisse (Treatment Emergent Adverse Events, TEAE) nach Preferred Term während Phase 2. Sicherheitsset 2 – Tabelle 14.3.4.6. Gastrointestinale Behandlungs-bedingte unerwünschte Ereignisse (Treatment Emergent Adverse Events, TEAE) nach Preferred Term während Phase 1 und Phase 2. Sicherheitsset. – Es wurde kein unter der Behandlung aufgetretendes TEAE, das zum Tode führte, berichtet. Die folgenden geplanten Tabellen waren nicht aussagekräftig und wurden deshalb nicht erstellt: – Tabelle 14.3.13.1.2. Unter Behandlung aufgetretene unerwünschte Ereignisse (Treatment Emergent Adverse Events, TEAE), die zum Tod führten gemäß Organklassensystem (System Organ Class, SOC) und Preferred Term während Phase 1 bei maximaler Tagesdosis. SS. PA21-Behandlungsgruppe – Tabelle 14.3.13.1.3. Unter Behandlung aufgetretene unerwünschte Ereignisse (Treatment Emergent Adverse Events, TEAE), die zum Tod führten gemäß SOC und Preferred Term während Phase 1 bei maximaler Tagesdosis. SS. SevCa-Behandlungsgruppe – Tabelle 14.3.13.2. Unter Behandlung aufgetretene unerwünschte Ereignisse (Treatment Emergent Adverse Events, TEAE), die zum Tod führten gemäß SOC und Preferred Term während Phase 2 – Tabelle 14.3.13.3. Unter Behandlung aufgetretene unerwünschte Ereignisse (Treatment Emergent Adverse Events, TEAE) die zum Tod führten gemäß SOC und Preferred Term während Phase 1 und Phase 2. SS. PA21-Behandlungsgruppe – Es wurden keine HD-Parameter für die Peritoneal-Dialyse-Subgruppe gefordert. Die folgenden geplanten Tabellen waren nicht aussagekräftig und wurden deshalb nicht erstellt: – Tabelle 14.3.30.1.1.1.S1. Zusammenfassung der Dialyse-Parameter in Phase 1: KDOQI Kt/V. SS. – Tabelle 14.3.30.1.2.1.S1. Zusammenfassung der Dialyse-Parameter in Phase 1: Daugirdas Kt/V. SS – Tabelle 14.3.30.1.3.1.S1. Zusammenfassung der Dialyse-Parameter in Phase 1: Volumen des Ultrafiltrats (Ultra Filtrate Volume, UFV). SS

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Zusätzliche Analysen wurden entwickelt und im finalen SAP vorgeschlagen. Ein Post-hoc-Analyse Plan (Finale Version 1.0 vom 7. Oktober 2012) wurde im Anschluss an die Überprüfung der ersten Ergebnisse für zusätzliche explorative Analysen entwickelt. Die folgenden Post-hoc-Analysen wurden, wie im Post-hoc-Analyse Plan definiert, ausgeführt und dem Bericht oder den Datentabellen hinzugefügt: – Zusammenfassung der vorherigen Phosphatbinder in Phase 1 nach Kategorie und Behandlungsgruppe. – Gesamtüberblick der TEAEs und TEAEs gemäß SOC und Preferred Term sowie nach maximaler Dosis während der Titrations- und -Behandlungsphasen, angepasst an die Anzahl der zu Beginn der Periode teilnehmenden Patienten. – Unter Behandlung aufgetretene TEAEs, die in Phase 1 zum Studienabbruch führten, insgesamt und bezüglich maximaler Dosis. – Unter Behandlung aufgetretene TEAEs, die in Phase 1 und Phase 2 zum Studienabbruch führten, insgesamt und bezüglich maximaler Dosis. – Dauer der Diarrhö-Ereignisse in Phase 1 sowie in Phase 1 und Phase 2 zusammen. – Ausgang der Diarrhö–Ereignisse zur Visite am Studienende in Phase 1 sowie in Phase 1 und Phase 2 zusammen. – Profile der ausgewählten TEAEs (Hyperphosphatämie, Hypophosphatämie, Hyperkalzämie, Hypokalzämie und Hyperparathyreoidismus) in Phase 1. **PA-CL-05B-Studie:** Das original Studienprotokoll PA-CL-05B (Version 1.0) wurde am 12. August 2010 genehmigt. Anschließend gab es 5 formale Änderungen des Studienprotokoll (siehe Studienprotokoll PA-CL-05B, Appendix 16.1.1). Die endgültige Fassung des Studienprotokolls PA-CL-05B (Studienprotokoll-Änderung 5) und eine Zusammenfassung aller Änderungen des Studienprotokolls sind ebenfalls beigefügt (Studienprotokoll PA-CL-05B, Appendix 16.1.1). Beispiel-CRFs sind beigefügt (siehe PA-CL-05A, Appendix 16.1.2 und PA-CL-05B, Appendix 16.1.2). Einwilligungserklärungs-Dokumente sind auch beigefügt (siehe PA-CL-05A, Appendix 16.1.3 und PA-CL-05B, Appendix 16.1.3.). Studienprotokoll-Änderung 5 schließt eine geplante Zwischenanalyse der Sicherheit ein (siehe Abschnitt 11.4.3.3). Basierend auf dieser Zwischenanalyse wurden keine Entscheidungen gefällt oder Änderungen in der Studiendurchführung gemacht. **PA-CL-05B Studienprotokoll-Änderung 1 vom 7. Februar 2011** Amendment 1 wurde vor Einschluss von Patienten in die PA-CL-05B-Studie eingeführt und führte zu folgenden Änderungen, welche die Studiendurchführung oder Datenanalysen beeinflussten: – Korrigiertes und ionisiertes Kalzium wurden den erfassten Laborparametern hinzugefügt, – die Flexibilität des Zeitpunktes körperlicher Untersuchungen wurde hinzugefügt, – die Flexibilität des Zeitpunktes der EKG-Messungen wurde

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		hinzugefügt, – Spezifikationen zu den Nachbeobachtungsanrufen der Patienten wurden hinzugefügt, – „Hauptmalzeit“ wurde definiert, – ein DSMB wurde hinzugefügt, – die Arzneimittel-Lagerbedingungen wurden erläutert, – die Vorschrift für eine tägliche Aufzeichnung der Arzneimittel-Lagertemperatur wurde hinzugefügt, – die Flexibilität der Methodik bei der Bestimmung der Körpertemperatur wurde hinzugefügt, – Dialyse- und Ernährungsparameter wurden hinzugefügt, – die möglichen Folgen eines AEs und dessen Formulierung wurden geändert, um mit dem Prüfbogen übereinzustimmen. Die Vorschriften für die Nachbeobachtung von SAE-Meldungen nach Studienabschluss wurden erläutert. – Die Definition von SAE-Auflösung wurde erläutert, – die Vorlage des SAE-Formulars wurde überarbeitet, um sie zu spezifizieren und damit sie mit dem Prüfbogen übereinstimmte. **PA-CL-05B Studienprotokoll-Änderung 2 vom 4. Juli 2011** Amendment 2 wurde vor Einschluss der Patienten in die PA-CL-05B-Studie umgesetzt und führte zu folgenden Änderungen, welche die Studiendurchführung oder Datenanalysen beeinflussten: – Das Ausschlusskriterium 7, Serum-Ferritin zum Ausschluss von Patienten, wurde auf Serum-Ferritin >2.000 mcg/L geändert, dies war eine Erhöhung des ursprünglichen Wertes von Serum-Ferritin >1.500 mcg/L. – Der Stichprobenumfang wurde erhöht und der Einschluss von Patienten verlängert, bis eine ausreichende Anzahl an Patienten sichergestellt war, um die regulatorischen Anforderungen für eine langfristige Sicherheit zu erfüllen. – Statistische Analysen zu Demographie, Basis-Charakteristika und Sicherheitsdaten wurden entfernt. – Die Häufigkeit der Kt/V-Berechnungen wurde geändert und die Parameter für die Kt/V-Berechnung wurden korrigiert. – Kalzium-basierte Antazida wurden der Liste verbotener Medikamente hinzugefügt. – Die Vorschrift zur Angabe von Herstellernamen der im eCRF dokumentierten Begleitmedikationen wurde hinzugefügt. – Das Differentialblutbild der weißen Blutkörperchen wurde unter Einschluss von Prozent und absoluten Werten geändert. **PA-CL-05B Studienprotokoll-Änderung 3 vom 12. August 2011** Amendment 3 wurde vor Einschluss von Patienten in die Studie PA-CL-05B eingeführt und führte zu folgenden Änderungen, welche die Studiendurchführung oder Datenanalysen beeinflussten: – Die bei jeder Studienvisite zu erfassenden HD-Parameter wurden erläutert. **PA-CL-05B Studienprotokoll-Änderung 4 vom 31. Januar 2012** Amendment 4 wurde nach Einschluss der Patienten eingeführt, dennoch beeinflusste die Änderung nicht die Studiendurchführung oder die Datenanalysen, da es sich nur um eine Änderung eines Unterzeichners und um eine Korrektur eines typographischen Fehlers handelte.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		PA-CL-05B Studienprotokoll-Änderung 5 vom 4. September 2012 Amendment 5 wurde nach Einschluss von Patienten implementiert und führte folgende Änderungen ein, welche einen Einfluss auf die Studiendurchführung oder Datenanalysen hatten: – Die Erläuterung über den Ausschluss ungeeigneter Patienten, – die Revision der Lagerbedingungen für die Studienmedikation, – die Erläuterung zu verbotenen oralen Eisenpräparaten, – die Erläuterung über die Vorschriften zur Erfassung von EKGs, – die Ergänzung der Anleitung für außerplanmäßige Visiten, – die Erläuterung der SAE-Erfassung bei Nierentransplantationen, – eine Revision, um auf die neuste Version der PA21-Prüferinformation (Version 12) zu verweisen und auf aktualisierte AEs für das Vergleichspräparat (Sevelamerkarbonat), um im Einklang mit der Renvela-Fachinformation zu sein. – Einschluss einer geplanten Zwischenanalyse zur Sicherheit **<u>Änderungen der geplanten Analysen</u>** Die SAPs PA-CL-05A und PA-CL-05B wurden basierend auf den ICH E3- und E9-Richtlinien verfasst und nehmen Bezug auf das Originalstudienprotokoll und die Studienprotokoll-Änderungen. Der finale SAP für PA-CL-05B wurde am 19. Dezember 2012 genehmigt (siehe PA-CL-05B SAP Appendix 16.1.9). Abänderungen der statistischen Analysen wurden wie im finalen Prüfplan beschrieben durchgeführt und im finalen SAP dokumentiert. Zusätzlich wurden bestimmte *Post hoc*-Analysen durchgeführt, welche im *Post hoc*-SAP, Appendix 16.1.9 dokumentiert sind, welcher am 25. April 2013 genehmigt wurde. **1) Abänderungen der im SAP dokumentierten finalen Analysen** Die folgenden Änderungen der geplanten Analysen sind im finalen PA-CL-05B SAP, Appendix 16.1.9 dokumentiert: – Die integrierte PA-CL-05A- und PA-CL-05B-Analyse der gepoolten Daten wurde dem SAP hinzugefügt, um die langfristige Wirksamkeit und Langzeit-Sicherheit bei Patienten, die im Verlauf der PA-CL-05A- und PA-CL-05B-Studien bis zu 52 oder 55 Wochen behandelt wurden, zu untersuchen. Die Analysen über die Verweildauer der Serumphosphorspiegel innerhalb des KDOQI-Zielbereichs von 1,13 bis 1,78 mmol/L (3,5 bis 5,5 mg/dL) und des KDIGO Normalbereichs von 0,81 bis 1,45 mmol/L (2,5 bis 4,5 mg/dL), wurden nicht durchgeführt, obwohl sie im PA-CL-05B-Prüfplan beschrieben wurden. Stattdessen wurde die Analyse der *Responder*, basierend auf KDOQI, wie in Abschnitt 9.7.1.5.2 beschrieben durchgeführt. – Sicherheitsanalysen der Subgruppen nach Region, Geschlecht, Alter, Rasse und Dialysetyp wurden der integrierten Analyse der gepoolten Daten hinzugefügt. – Analysen über die Anzahl und dem Anteil an Patienten mit Hyperphosphatämie, Hypophosphatämie, Hyperkalzämie, Hypokalzämie und Hyperparathyreoidismus und dem Anteil an Patienten mit anhaltender Hyperphosphatämie, Hypophosphatämie und Hyperkalzämie wurden dem SAP hinzugefügt. – Zusätzliche Analysen über Diarrhö-betreffende TEAEs wurden hinzugefügt, um den Beginn und Verlauf dieser Ereignisse zu charakterisieren.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		2) Post hoc-Analysen *Post hoc*-Analysen, wie im *Post hoc*-SAP beschrieben, beinhalteten: - Zusätzliche Analysen unter Verwendung des Analysesets der Studienabschließer für die folgenden Baselinecharakteristika, Wirksamkeit und Sicherheitsdaten: – Baselinecharakteristika: Demographie und ESRD in der Anamnese – Wirksamkeit: Serumphosphor, Serum-iPTH, Gesamt-Kalzium-Phosphor-Produkt im Serum und der Anteil an Patienten mit kontrollierten Serumphosphor-Spiegeln nach KDOQI – Sicherheit: Hämoglobin, Eisen, Ferritin, Transferrin, TSAT, Vitamine, knochenspezifische alkalische Phosphatase und FGF-23 – Zusätzliche Wirksamkeitsanalysen der Serumphosphorspiegel unter Verwendung des MMRM-MAR-Modells, mit Hinzufügen der Behandlung nach Region als fester Effekt. – Zusätzliche Wirksamkeitsanalysen von Non-Respondern mit Serumphosphor unterhalb und oberhalb des KDOQI-Zielbereichs. – Die Analyse von TEAEs unter Verwendung von angepassten SMQ-Gruppen für spezifizierte MedDRA PTs (siehe Tabelle 10).
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**<u>Einschlusskriterien PA-CL-05A-Studie</u>** 2. Patienten, die innerhalb der letzten 3 Monate vor dem Screening, 3mal/Woche eine Langzeit-HD-Behandlung mit einem Kt/V von ≥1,2 oder eine Peritonealdialyse (PD) mit einem Kt/V von ≥1,7 erhielten. Eine Heim-HD oder eine nächtliche HD (Übernachtung im Zentrum) sind nicht zulässig. 7. Patienten mit Hyperphosphatämie in der Anamnese, die feste Dosen eines Phosphatbinders für mindestens einen Monat vor dem Screening erhielten (eine vorherige Behandlung mit 1 oder 2 Phosphatbindern war zulässig). 8. Männliche und weibliche erwachsene Patienten (Alter ≥18 Jahre zum Zeitpunkt der Einwilligungserklärung). 9. Patienten mit Serumphosphatspiegeln von ≥1,94 mmol/L (≥6,0 mg/dL) während der Auswasch-Phase (eine Auswasch-Phase von mindestens 2 Wochen war obligatorisch). 10. Patienten, die nach Einschätzung des Prüfarztes dazu fähig sind, die Anforderungen der Studie zu verstehen und sich an die Auflagen der Studie zu halten, und die zustimmten, zu den vorgeschriebenen Untersuchungen zu erscheinen. 11. Patienten (oder deren gesetzliche Vertreter), die eine entsprechende schriftliche Einverständniserklärung erteilten. Die Patienten mussten die schriftliche Einverständniserklärung vor jeglichen Studien-bezogenen Abläufen, einschließlich der Screening-Abläufe, erteilen. **<u>Aussschlusskriterien PA-CL-05A-Studie</u>** 22. Patienten mit intakten Parathormon (iPTH)-Spiegeln >800 ng/L (>800 pg/ml oder 88 pmol/L) beim Screening. Patienten mit iPTH >600 ng/L (>600 pg/ml oder 66 pmol/L) beim Screening mussten seitens des Prüfarztes als stabil eingeschätzt werden. 23. Patienten, bei denen nach Einschätzung des Prüfarztes innerhalb der nächsten 12 Monate eine Parathyreoidektomie geplant oder erwartet wird.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		24. Patienten, die nach Einschätzung des Prüfarztes während der Studie voraussichtlich eine größere Operation benötigen werden, die mit einem erhöhten Risiko des Patienten verbunden sein könnte oder die sich behindernd auf die Studienuntersuchungen oder -ergebnisse oder die Fähigkeit eine schriftliche Einverständniserklärung zu erteilen oder sich an die Studienabläufe zu halten auswirken könnte. 25. Patienten mit einer Vorgeschichte (innerhalb der letzten 3 Jahre vor dem Screening) von: – einer großen gastrointestinalen (GI) Operation mit wahrscheinlichem Einfluss auf das Behandlungsergebnis mit Phosphatbindern, – einer schweren GI oder hepatische Erkrankungen. 26. Patienten, die nach Ermessen des Prüfarztes derzeit betroffen sind von: – instabiler Angina, – instabiler Hypertonie, – unkontrolliertem Diabetes, – geschätzter Lebenserwartung von unter 12 Monaten, – voraussichtlicher Nierentransplantation während der Studienteilnahme. 27. Patienten mit bekannter Seropositivität für das HI Virus. 28. Patienten, die beim Screening positiv auf das Oberflächenantigen von Hepatitis B und/oder positiv auf die Ribonukleinsäure von Hepatitis C-Virus getestet wurden. 29. Patienten mit schweren Erkrankungen, die nach Einschätzung des Prüfarztes mit einem erhöhten Risiko des Patienten verbunden sein könnten oder die sich behindernd auf die Studienuntersuchungen oder -ergebnisse oder die Fähigkeit eine Einverständniserklärung zu erteilen oder sich an die Studienabläufe zu halten auswirken könnten. 30. Patienten mit: – Hämochromatose oder anderen Störungen der Eisenansammlung in der Anamnese, die zu einem Eisenüberschuss führen könnten, – Serum-Ferritin >2.000 mcg/L (4.494 pmol/L) beim Screening. 31. PD-Patienten mit einer Peritonitis in der Anamnese innerhalb der letzten 3 Monate oder mit ≥3 Episoden innerhalb der letzten 12 Monate. 32. Patienten, die nicht Kalzium basierende Phosphatbinder einnehmen, mit Hyperkalzämie (Gesamtkalzium im Serum >2,60 mmol/L [>10,50 mg/dL]) beim Screening. 33. Patienten mit Hypokalzämie (Gesamtkalzium im Serum <1,9 mmol/L [<7,6 mg/dL]) beim Screening. 34. Patienten mit erhöhter Alanin-Aminotransferase oder Aspartat-Aminotransferase beim Screening, >3-fach der oberen Grenze des Normbereiches. 35. Patienten, die verbotene Medikamente jeglicher Art einnehmen (siehe Abschnitt 9.4.7). 36. Patienten, die vor dem Screening mehr als 2 Phosphatbinder gleichzeitig einnahmen oder Patienten, die vor dem Screening keine Phosphatbinder einnahmen. 37. Patienten mit Drogen- oder Alkoholmissbrauch in der Anamnese innerhalb der letzten 2 Jahre vor dem Screening. 38. Patienten, die derzeit eingeschlossen sind oder innerhalb von <30 Tagen vor dem Screening eine Studie mit einem anderen Prüfgerät

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		oder Prüfpräparat abgeschlossen haben, oder Patienten, die andere Prüfpräparat(e) erhalten. 39. Patientinnen, die schwanger sind (z.B. positiver Test auf das humane Choriongonadotropin), stillen oder -wenn sie gebärfähig sind- keine angemessenen kontrazeptiven Maßnahmen anwenden. Die Patienten müssen einwilligen, während der Studie sowie einen Monat lang nach der letzten Dosis der Studienmedikation angemessene Verhütungsmethoden anzuwenden. Angemessene Verhütungsmethoden sind als solche definiert, die bei regelmäßiger und korrekter Anwendung eine geringe Versagerquote aufweisen (d.h. unter 1 % pro Jahr), wie Implantate, Injektionspräparate, kombinierte orale Kontrazeptiva, einige intrauterine Hilfsmittel, sexuelle Enthaltsamkeit oder ein vasektomierter Partner. Nicht-gebärfähige Frauen, schließt mindestens 6 Monate vor Studienbeginn sterilisierte Patientinnen, oder mindestens seit 12 Monaten postmenopausale Frauen, definiert als Amenorrhö, ein. 40. Patienten mit einer bekannten Überempfindlichkeit auf eine der verabreichten Studienmedikationen. 41. Patienten, die für eine Behandlung mit PA21 randomisiert wurden, oder diese in der vorliegenden oder einer anderen PA21-Studie erhielten. 42. Patienten mit jeglicher Art an Erkrankung, welche die Fähigkeit des Patienten beeinflusst, eine Einverständniserklärung abzugeben und/oder sich an die Studienabläufe zu halten. **<u>Einschlusskriterien PA-CL-05B-Studie</u>** 1. Patienten, die eine Therapie gemäß des Protokolls des ersten Teils der Studie PA-CL-05A/05B (PA-CL-05A)abgeschlossen haben (Phase 1 oder Phase 2; mit Ausnahme von Patienten, welche in die PA21 LD-Gruppe der Phase 2 für die primäre Wirksamkeitsbewertung randomisiert wurden). 2. Patienten (oder deren gesetzlichen Vertreter), die eine entsprechende schriftliche Einwilligungserklärung abgegeben haben. Die Patienten mussten die schriftliche Einwilligungserklärung vor jeglichen studienbezogenen Abläufen, einschließlich der Screening-Abläufe, erteilen. **<u>Aussschlusskriterien PA-CL-05B-Studie</u>** 1. Patienten, welche in die Gruppe PA21 LD der Phase 2 für die primäre Wirksamkeitsbewertung im Studienprotokoll PA-CL-05A randomisiert wurden. 2. Patienten mit Hyperkalzämie (Gesamtkalzium im Serum >2,75 mmol/L [>11,00 mg/dL]) in der vorangegangenen Studienvisite gemäß Studienprotokoll PA-CL-05A (Woche 20 für Phase 1, Woche 26 für Phase 2; basierend auf Werten des Zentrallabors). 3. Patienten mit Hypokalzämie (Gesamtkalzium im Serum <1,9 mmol/L [<7,6 mg/dL] in der vorangegangenen Studienvisite gemäß Studienprotokoll PA-CL-05A (Woche 20 für Phase 1, Woche 26 für Phase 2; basierend auf Werten des Zentrallabors). 4. Patienten mit erhöhter Alanin-Aminotransferase oder Aspartat-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Aminotransferase >3-mal der oberen Grenze des Normbereiches, in der vorangegangenen Studienvisite gemäß Studienprotokoll PA-CL-05A (Woche 20 für Phase 1, Woche 24 für Phase 2; basierend auf Werten des Zentrallabors), 5. Patienten, die verbotene Medikamente jeglicher Art einnehmen (siehe Abschnitt 9.4.7) 6. Patientinnen, die schwanger sind (z.B. positiver Test auf das humane Choriongonadotropin in der Woche 20 gemäß des Studienprotokolls PA-CL-05A), stillen oder -wenn sie im gebärfähigem Alter sind- keine angemessenen kontrazeptiven Maßnahmen anwenden. Die Patienten müssen einwilligen, während der Studie sowie einen Monat lang nach der letzten Dosis der Studienmedikation angemessene Verhütungsmethoden anzuwenden. Angemessene Verhütungsmethoden sind als solche definiert, die bei regelmäßiger und korrekter Anwendung eine geringe Versagerquote aufweisen (d.h. unter 1 % pro Jahr), wie Implantate, Injektionspräparate, kombinierte orale Kontrazeptiva, einige intrauterine Hilfsmittel, sexuelle Enthaltsamkeit oder ein vasektomierter Partner. Nicht-gebärfähige Frauen, schliesst mindestens 6 Monate vor Studienbeginn sterilisierte Patientinnen, oder mindestens seit 12 Monaten postmenopausale Frauen, definiert als Amenorrhö, ein. 7. Patienten mit Serum-Ferritin >2.000 mcg/L (>4.494 pmol/L) in der vorangegangenen Studienvisite im Studienprotokoll PA-CL-05A (Woche 20 für Phase 1, Woche 24 für Phase 2; basierend auf Werten des Zentrallabors). 8. Patienten mit jeglicher Art einer anderen Erkrankung, welche die Fähigkeit des Patienten beeinflusst, eine schriftliche Einverständniserklärung abzugeben und/oder sich an die Studienabläufe zu halten.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Teil 1 der Studie (PA-CL-05A) wurde in 3 Regionen in 174 Zentren und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) in 143 der 174 Zentren durchgeführt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Verabreichte Behandlungen** Die Patienten stiegen mit derselben Behandlung (PA21 oder Sevelamer) in die Erweiterungsstudie PA-CL-05B ein, mit der sie in der PA-CL-05A randomisiert wurden und mit der Dosis, die sie bei Teilnahmebeendigung in PA-CL-05A erhielten (siehe Abschnitt 9.4.1 in dem CSR von PA-CL-05A). Die folgenden Behandlungen wurden während der Studie PA-CL-05B verabreicht: – Prüftherapie: PA21-Kautabletten mit 2,5 g PA21; mit Dosisbereichen von 5,0 bis 15,0 g/Tag. – Aktive Kontrolle – Sevelamerkarbonat: Renvela®-Tabletten mit 800 mg Sevelamerkarbonat; mit Dosisbereichen von 2,4 bis 14,4 g/Tag. Die Anpassungen der Dosen waren sowohl aus Gründen der Verträglichkeit als auch der Wirksamkeit zulässig; der Ziel Serumphosphorspiegel lag zwischen 0,81 bis 1,78 mmol/L (2,5 bis 5,5 mg/dL). Siehe Abschnitt 9.4.4 für die Liste der in dieser Studie verabreichten Dosen. Siehe Abschnitt 9.4.5 für die genauen Zeiten der Dosisverabreichung. PA21- und Sevelamer-Vorräte wurden in einem abgeschlossenen Bereich bei Raumtemperatur (nicht gefroren oder über 25°C) im Studienzentrum gelagert. Ein Temperatur-Log wurde durch das Zentrum aufrechterhalten und durch das Personal im Zentrum täglich, wann möglich, aktualisiert und stand dem Monitor zur Überprüfung im Rahmen der Monitoring-Visiten zur Verfügung.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Das Prüfpräparat wurde anhand des Ablaufplans, dargestellt in Tabelle 6 und Tabelle 7, ausgehändigt (CSR). Darreichungsform: Kautabletten Stärke: 2,5 g PA21 pro Tablette Aussehen: Runde, braune Tabletten ohne Aufdruck Zwei leicht unterschiedliche PA21-Arzneimittelformulierungen wurden für die Herstellung der in dieser Studie eingesetzten PA21-Kautabletten angewendet. Die ursprüngliche Arzneimittelformulierung, bezeichnet als PA21-1 (in der PA-CL-05A Phase 2 LD-Gruppe verwendet), enthält nur Kartoffelstärke. In der angepassten Arzneimittelformulierung, bezeichnet als PA21-2 (in PA-CL-05A Phase 1 und Phase 2 MD-Gruppe und in PA-CL-05B), wurde ein Drittel der Kartoffelstärke durch vorgelierte Stärke ersetzt. Somit war die direkte Kompression, weitestgehend ohne Gebrauch zusätzlicher Trägerstoffe, des aktiven Wirkstoffs direkt in die Kautabletten möglich. Durch das Weglassen von Trägerstoffen ist es möglich, die doppelte Menge an aktivem Wirkstoff (500 mg versus 250 mg) einer etwa gleichgroßen Tablette beizufügen, und dies reduziert auf diese Weise die Anzahl an Tabletten, die ein Patient einnehmen muss. Die Vergleichbarkeit der 2 Arzneimittelformulierungen wurde durch den Vergleich von Eisenabgabe, Struktur, oxydativem Zustand, Hydratisierung, Partikelgröße- und Chargenanalyse und Stabilitätsdaten dargestellt. Ein begrenztes Programm nicht-klinischer „bridging“-Studien (VFR0117) zeigte, dass PA21-2 sich ähnlich wie PA21-1 bezüglich des Toxizitätsprofils, dem genotoxischen Potential und der Eisenaufnahme/absorption verhielt. Wirkstoff-Name: Sevelamerkarbonat Handelsname: Renvela Darreichungsform: gepresste Filmtabletten Stärke: 800 mg Sevelamer pro Tablette Erscheinung: Weiße, elliptische/ovale Tabletten mit „Renvela 800“ als schwarzer Aufdruck Nicht erlaubt waren die folgenden Medikamente: • Antanzida, die Aluminium, Kalzium oder Magnesium enthalten • Orale Eisenpräparationen oder andere Präparate, die die Aufnahme von Eisen fördern (intravenöse Anwendung war erlaubt) • Phosphatbinder (außer der Studienmedikation) • Begleitmedikamente, die einen direkten Einfluss auf den Serumphosphatspiegel (z.B. Vitamin D, Vitamin D Analoga) haben Dietätische Restriktionen (z.B. Einschränkungen der Kalzium- und Phosphatzufuhr) sowie das Dialyse-Regimen (z.B. Dauer der Dialyse, Anzahl der HD pro Woche, Anzahl der PD-Austausche pro Tag oder andere Modalitäten der Dialyse) wurden nach Möglichkeit während der Dauer der Studie in Abstimmung mit der lokalen klinischen Praxis konstant gehalten. Änderungen waren erlaubt, wenn sie aus Gründen der Sicherheit und Verträglichkeit indiziert waren.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre	Zur besseren Lesbarkeit wurden die Erhebungszeitpunkte für die einzelnen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Befunde im Anschluss der Tabelle aufgeführt. Im vorliegenden Dossier wurden zwei verschiedene Auswertungen vorgestellt: 1. Ergebnisse der von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A) 2. Ergebnisse der gepoolten Analyse aus Teil 1 des ersten Teils der Studie PA-CL-05A/05B (PA-CL-05A)mit der Extentionsstudie PA-CL-05B dargestellt. In den beiden Einzelstudien waren die folgenden Endpunkte geplant: **PA-CL-05A-Studie** Primäre Wirksamkeit: Veränderung des Phosphorspiegels im Serum während Phase 2 – ein Überlegenheitsvergleich zwischen der Gruppe PA21 MD und der Gruppe PA21 LD. Sekundäre Hauptwirksamkeitsparameter: Veränderung des Serumphosphorspiegels in Woche 12 gegenüber dem Ausgangswert - ein Nicht-Unterlegenheitsvergleich zwischen PA21 und Sevelamer. Hauptsicherheitsendpunkte: Vergleich der therapiebedingten unerwünschten Ereignisprofile (treatment-emergent adverse event, TEAE), Hämatologie und biochemischen Laborparameter, Eisenparameter, Knochenmarkern, Vitaminen, Vitalzeichen und Elektrokardiogramme (EKG) zwischen PA21 und Sevelamer. **PA-CL-05B-Studie** Hauptsicherheitsendpunkte: Vergleich der TEAE-Profile, Hämatologie und biochemischen Laborparameter, Eisenparameter, Knochenmarkern, Vitaminen, Vitalzeichen und EKGs zwischen PA21 und Sevelamer. Primäre Wirksamkeitsendpunkte: Veränderung der Serumphosphor-, Serumkalzium- (gesamte, korrigierte und ionisierte), Serum iPTH-Spiegel gegenüber dem Ausgangswert (Einschluss in PA-CL-05B). **Erhebungszeitpunkte**: **Die Erhebungszeitpunkte wurden zur besseren Lesbarkeit im Anschluss an diese Tabelle separat dargestellt**. **Im Dosier dargestellte Endpunkte pro Analyse:** Folgende Endpunkte wurden zur Bewertung der Effektivität und Sicherheit dargestellt und ausgewertet: <u>Wirksamkeit</u> • Mortalität o Gesamtmortalität

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Morbidität o Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis • Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis (event) • Patienten mit kardialen Störungen (disorder) • Patienten mit vaskulären Störungen (disorder) o Patienten mit Störungen des Nervensystems o Patienten mit symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Fraktur o Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie (PT, FAS, SAF) o Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie (Laborwerte, FAS, SAF) o Patienten mit anhaltender Hyperkalzämie (FAS, SAF) o Patienten mit hyperkalzämischer Krise (FAS, SAF) • Compliance (70-120 %, 80-120 %) • Veränderungen im Serumphosphatspiegel • Veränderungen im Serumkalziumspiegel • Patienten mit Hospitalisierung • Lebensqualität o Tablettenlast ("pill burden") <u>Sicherheit</u> • Patienten mit unerwünschtem Ereignis (UE) • Patienten mit schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis (SUE) • Patienten mit Therapieabbruch wegen UE • Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad o Milde UE o Moderate UE o Schwere UE • Patienten mit metabolischer Azidose • Patienten mit Hyperphosphatämie (PT) • Patienten mit Hyperphosphatämie (Laborwerte) • Patienten mit anhaltender Hyperphosphatämie • Patienten mit Hypophosphatämie (PT) • Patienten mit Hypophosphatämie (Laborwerte)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Patienten mit anhaltender Hypophosphatämie • Patienten mit Hypokalzämie (PT) • Patienten mit Hypokalzämie (Laborwerte) • Patienten mit Hyperparathyreoidismus (PT) • Patienten mit Hyperparathyreoidismus (Laborwerte) • Patienten mit Diarrhö getrennt nach Schweregrad o Milde Diarrhö o Moderate Diarrhö o Schwere Diarrhö • Patienten mit gastrointestinalen Störungen o Übelkeit o Übelkeit (SUE) o Erbrechen o Erbrechen (SUE) o Verringerter Appetit o Verringerter Appetit (SUE) o Obstipation o Obstipation (SUE) o Patienten mit gastrointestinalen Störungen (SUE) • Patienten mit gastrointestinalen Blutungen • Patienten mit Hyperkaliämie • Patienten mit Anämie o Patienten mit Anämie o Patienten mit Anämie (SUE)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	**Prüfplan-Änderung 1 des ersten Teils der Studie PA-CL-05A/05B (PA-CL-05A)vom 9. November 2010** Amendment 1 wurde vor dem Screening und Einschluss der Patienten eingeführt und führte u.a. zu folgender Änderung, welche die Studiendurchführung beeinflussten: – Ursprünglich wurde nur das Gesamt-Kalzium im Serum für Laboranalysen im Prüfplan aufgeführt; da Prüflabore generell auch die Bewertung von korrigiertem und ionisiertem Kalzium anbieten, wurden diese Analysen dem Prüfplan hinzugefügt. Weitere Änderungen liegen nicht vor.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Berechnung des Stichprobenumfangs für PA-CL-05A basierte auf dem sekundären Wirksamkeitsendpunkt, dem Nicht-Unterlegenheitsvergleich der Änderung zwischen PA21- und Sevelamer-Serumphosphorspiegel

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		zwischen Ausgangswert (Baseline) und Woche 12. Insgesamt waren 507 Patienten (Per-Protocol Set [PPS] für PA-CL-05A) bei einer Randomisierung von 2:1 erforderlich (338 Patienten in der PA21-Gruppe und 169 Patienten in der Sevelamer-Gruppe). Unter Berücksichtigung einer 20 %-igen Ausschlussrate von Patienten aus dem PPS, war ein Minimum von 636 Patienten für PA-CL-05A erforderlich (424 in der PA21-Gruppe und 212 in der Sevelamer-Gruppe). Alle Patienten, die eine Behandlung in der PA-CL-05A-Studie abgeschlossen hatten (Phase 1 oder Phase 2, mit Ausnahme der Patienten, die in Gruppe PA21 LD der Phase 2 primärer Wirksamkeitsendpunkt randomisiert wurden) und, welche die Anforderungen für die Verlängerungsstudie erfüllten, waren für die Aufnahme zulässig. Basierend auf einer Ausscheiderate von bis zu 50 % in der PA-CL-05A-Studie wurde erwartet, dass mindestens 450 Patienten (300 in der PA21-Gruppe und 150 in der Sevelamer-Gruppe) angemeldet sein würden. Das Ersetzen der Patienten war nicht zulässig.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	**Studienende** Alle abschließenden oder ausgeschlossenen Patienten wurden gebeten, die Bewertungen zum Studienende durchzuführen. Zusätzlich wurde jeder Patient unabhängig davon, ob dieser die Studie abschloss oder vorzeitig abbrach, für 14 Tage nach der letzten Studienvisite oder der letzten Einnahme des Prüfpräparates nachbeobachtet (der jeweils spätere Zeitpunkt), um neu auftretende UEs und Begleitmedikationen zu erfassen. Diese Nachbeobachtung wurde entweder durch einen Telefonanruf oder während eines Klinikbesuches durchgeführt. Alle SUEs vom Zeitpunkt der Einwilligungserklärung bis 30 Tage nach der letzten Studienvisite des Patienten oder 30 Tage nach der letzten Gabe des Prüfpräparates, jeweils der längere Zeitpunkt, wurden an die Vifor Pharma Sicherheitsabteilung gemeldet. **Frühzeitiges Ausscheiden** Patienten konnten jederzeit aus der Studie ausscheiden. Patienten konnten durch den Prüfarzt oder den Sponsor ausgeschlossen werden, wenn angenommen wurde, dies sei im besten Sinne des Patienten. Die Patienten wurden ausgeschlossen, wenn zu irgendeinem Zeitpunkt während der Studie, trotz angemessener Anpassungen der Dosis (siehe Abschnitt 9.3.3), ihre Serumphosphorspiegel die obere Sicherheitsgrenze von 2,75 mmol/L (8,5 mg/dL) überschritten oder die untere Sicherheitsgrenze von 0,81 mmoL/L (2,5 mg/dL) unterschritten (bestätigt durch eine Wiederholung der Probe nach einer Woche). Patienten wurden ausgeschlossen, wenn ihre Serumkalziumspiegel 2,75 mmol/L (11,00 mg/dL) zu irgendeinem Zeitpunkt während der Studie überschritten (bestätigt durch eine Wiederholungsprobe nach einer Woche), trotz angemessener „Rettungs"-Interventionen, d.h. die Verringerung oder Beendigung der Gabe des Kalziumergänzungsmittels, Verringerung oder Beendigung der Gabe von aktiven Vitamin-D-Metaboliten, Erhöhung der Dosis an Kalzimimetikum, Verringerung des Kalziumgehalts im Dialysat (siehe Abschnitt 9.3.3). Patienten wurden auch ausgeschlossen, wenn das Hinzufügen eines zusätzlichen Phosphatbinders zu dem Behandlungsregime erforderlich war. Alle ausgeschlossenen Patienten wurden gebeten, an der Bewertung zum Studienende teilzunehmen (Visite 16 für die Auswertung PA-CL-05A und Visite 8 für Studie PA-CL-05B). **Zwischenanalyse:**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		PA-CL-05B-Studie: Das originale Studienprotokoll PA-CL-05B (Version 1.0) wurde am 12. August 2010 genehmigt. Studienprotokoll-Änderung 5 schließt eine geplante Zwischenanalyse der Sicherheit ein. Basierend auf dieser Zwischenanalyse wurden keine Entscheidungen gefällt oder Änderungen in der Studiendurchführung gemacht.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nach Abgabe der schriftlichen Einwilligungserklärung wurden die Patienten gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien der PA-CL-05A-Studie gescreened, und geeignete Patienten wurden im Verhältnis 2:1 in die PA21-Gruppe oder Sevelamer-Gruppe randomisiert. Patienten, die für PA-CL-05B geeignet waren, eine schriftliche Einwilligungserklärung abgegeben hatten und alle Auswahlkriterien für PA-CL-05B erfüllten, konnten sich für die PA-CL-05B Erweiterungsstudie anmelden. Es fand keine neue Randomisierung zu Beginn von PA-CL-05B statt, da die angemeldeten Patienten weiterhin die ihnen in PA-CL-05A zugeteilte Studienmedikation erhielten. Bei Studieneinschluss rief der Prüfarzt ein IVRS an, um die Aufnahme des Patienten in eine der Studien zu registrieren. Die Patienten behielten die Identifikationsnummer in PA-CL-05B bei, die ihnen in PA-CL-05A erteilt wurde, um ihre fortlaufende Identifizierung in der Erweiterungsstudie sicherzustellen. Um den Selektionsbias zu minimieren, wurde ein zentrales globales Randomisierungsverfahren (mittels eines IVRS) in PA-CL-05A eingesetzt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Es wurde keine Stratifizierung durchgeführt.
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	Um den Selektionsbias zu minimieren, wurde ein zentrales globales Randomisierungsverfahren (mittels eines IVRS) in PA-CL-05A eingesetzt. Bei Studieneinschluss rief der Prüfarzt ein IVRS an, um die Aufnahme des Patienten in eine der Studien zu registrieren. Die Patienten behielten die Identifikationsnummer in PA-CL-05B bei, die ihnen in PA-CL-05A erteilt wurde, um ihre fortlaufende Identifizierung in der Erweiterungsstudie sicherzustellen.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die	Die Randomisierungsliste wurde durch die Firma „Perceptive Informatics“ erstellt und verwaltet. Bei Studieneinschluss rief der Prüfarzt ein IVRS an, um die Aufnahme des Patienten in eine der Studien zu registrieren. Die Patienten behielten die Identifikationsnummer in PA-CL-05B bei, die ihnen in PA-CL-05A erteilt wurde, um ihre fortlaufende Identifizierung in der Erweiterungsstudie sicherzustellen.

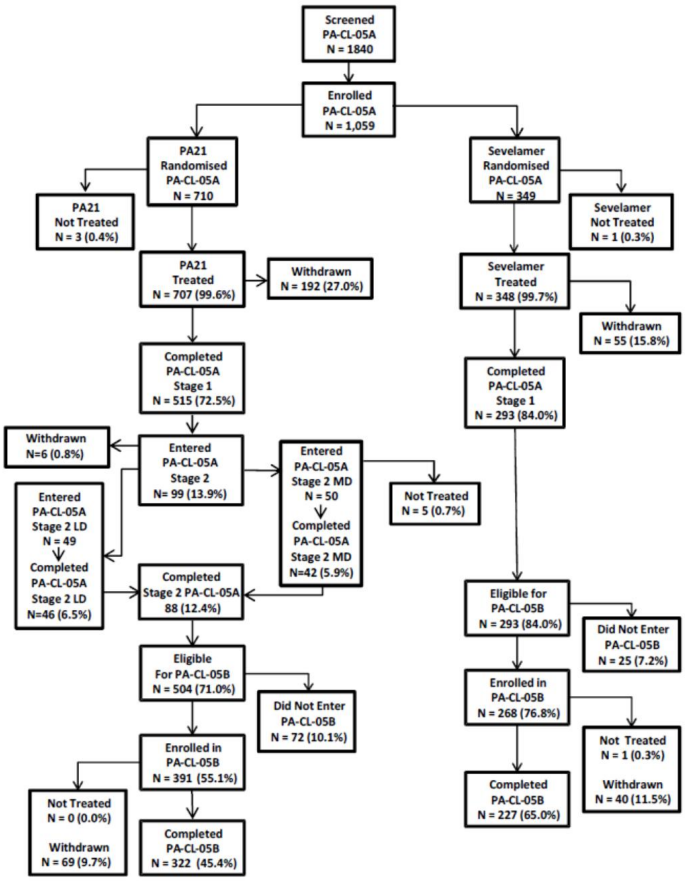
Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Aufgrund der Undurchführbarkeit der Aufrechterhaltung der Verblindung der Studientherapie wurde ein **offenes Design** während der Studien PA-CL-05A und PA-CL-05B angewendet. Zusätzlich sind die Beschaffung und/oder die Herstellung von Placebos für Sevelamer und PA21 nicht durchführbar und/oder technisch herausfordernd. Da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird, würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen. Ein Placebo hätte zu einer sofortigen Entblindung aufgrund von Unterschieden in der Stuhlfarbe bei Patienten, die PA21 einnehmen, geführt (welcher aufgrund des Eisengehalts in den PA21-Tabletten verfärbt sein wird). Zudem beeinflusste das offene Design nicht den primären Wirksamkeitsendpunkt des Serumphosphors, welcher ein objektiver Laborparameter ist und von einem von 2 Zentrallaboren analysiert wurde. Alle Wirksamkeitsanalysen wurden anhand von Laborwerten dieser Zentrallabore durchgeführt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend, da offene Studie.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	PA-CL-05A Die primäre Überlegenheitsanalyse beim Vergleich von PA21 MD versus PA21 LD in Phase 2 wurde mittels einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit den Kovariablen Ausgangsphosphorspiegel im Serum und Region durchgeführt. Die sekundäre Hauptwirksamkeitsanalyse auf Nicht-Unterlegenheit beim Vergleich von PA21 versus Sevelamer, wurde mittels einer ANCOVA mit dem Ausgangs-Serumphosphorspiegel, dem Dialysetyp und der Region als Kovariable durchgeführt. Die primären Sicherheitsanalysen verglichen die AE-Profile, und signifikante Änderungen in den routinemäßigen biochemischen/hämatologischen Labortests zwischen PA21 und Sevelamer und wurden mittels deskriptiver Statistik dargestellt. PA-CL05A/05B Demographische und klinische Krankheitscharakteristika wurden zusammengefasst und zwischen den Gruppen PA21 und Sevelamer verglichen. Die Therapietreue wurde anhand der Anzahl eingenommener Tabletten im Verhältnis zu der Anzahl, die eingenommen werden sollte, mittels deskriptiver Statistik und Häufigkeitstabellen in Therapietreue-Kategorien (<70 %, 70-120 % und >120 %) stratifiziert nach Behandlungsgruppen zusammengefasst. Die Dauer der Exposition zur Studienmedikation (in Tagen) wurde nach Behandlungsgruppe zusammengefasst. Die durchschnittliche Dosis, Anzahl und Prozent an Patienten im Fall eines jeden Dosierungsregimes wurden ebenfalls zusammengefasst. Die Begleitmedikationen wurden mittels des Drug Dictionary (Stand März

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		2010) der Welt Gesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) kodiert und mittels Ebene 2 (therapeutische Untergruppe) und 4 (chemische Untergruppe) des Anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikationssystems (ATC) und des Preferred Term zusammengefasst. Alle Studiendaten-Analysen von Laborwerten stammten von Ergebnissen des Zentrallabors ab. Wirksamkeitsanalysen: Die Veränderung der Serumphophorspiegel vom Ausgangswert in PA-CL-05A zu den einzelnen Zeitpunkten der gepoolten PA-CL-05A/PA-CL-05B-Studien (einschließlich Endpunkt PA-CL-05A Woche 24, Ausgangswert und Endpunkt PA-CL-05B) sind für das FAS, FAS5B und Studienabschließer zusammengefasst. Das Mixed Effects Modell für wiederholte Messungen/fehlende im Zufallsmodell wurde für die Hauptwirksamkeitsanalyse über Veränderung des Serumphosphors auf die Ausgangswerte bezogen angewendet, die in den Wochen 4, 8, 12, 16, 20, 24 und 28 in PA-CL-05B gesammelt wurden. Die Modelbedingungen beinhalteten den Patienten als zufälligen Effekt, feste Wocheneffekte, Interaktion von Behandlung und Behandlung-nach-Woche (Visite), Region (US/EU/ROW), Dialysetyp und Ausgangswerte des Serumphosphorspiegels als Kovariable. Das Signifikanzniveau aller Tests lag bei alpha = 0,05, und es wurden keine Adjustierung bezüglich der Vielzahl an Tests durchgeführt. Es wurden Konfidenzintervalle von 95 % für die Unterschiede der Serumphosphorspiegel zwischen den Gruppen PA21 und Sevelamer berechnet. Tatsächliche Werte und Veränderung vom Ausgangswert des Gesamtkalzium-Phosphor-Produkts im Serum werden für jeden Zeitpunkt für das FAS, FAS5B und Studienabschließer zusammengefasst. Sicherheitsanalysen: Unerwünschte Ereignisse wurden anhand des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MeDRA) Version 13.1 kodiert und nach Systemorganklasse und Preferred Term zusammengefasst. Zusammenfassende Statistiken werden über Inzidenz und Prävalenz eines TEAE für das SS und SS5B bereitgestellt. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Serious Adverse Events, SAE), SUEs die zum Tode führten und TEAEs oder SUEs, die zum Ausscheiden führten, wurden ebenfalls zusammengefasst und aufgelistet. Veränderungen in den Laborwerten, Vitalzeichen, Ergebnissen körperlicher Untersuchungen und EKG-Parameter wurden ebenfalls für das SS nach Behandlungsgruppe mittels deskriptiver Statistik und/oder Shift-Tabellen zusammengefasst. Veränderungen in den Laborwerten für die Eisenparameter wurden ebenfalls für die Studienabschließer zusammengefasst. Zusätzlich wurden die Anzahl und der Prozentsatz an Patienten mit anhaltenden Episoden von Hyperkalzämie, Hypo/Hyperphosphatämie und Hyperparathyreoidismus für das SS nach Behandlung zusammengefasst. Weitere Analysen: Die Tablettenbelastung wurde nach Behandlungsgruppe zusammengefasst. Veränderungen der Ernährungsgewohnheiten und Dialyse-Parameter wurden nach Behandlungsgruppen zusammengefasst. <u>Zusätzliche Auswertungenfür dieses AMNOG Dossier:</u> **Teil der Studie PA-CL-05A/05B (PA-CL-05A)**

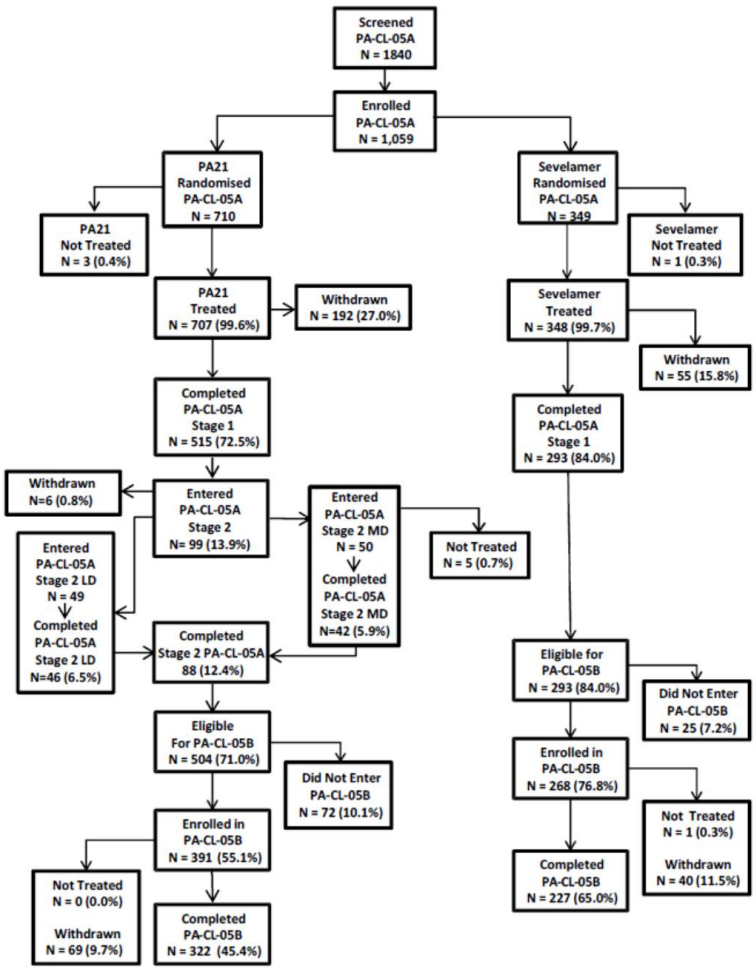
Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Methoden und Definitionen wurden nach dem PA-CL-05A Studienprotokoll / Statistischen Analyseplan ausgerichtet. Die Sets, welche für die Analysen verwendet wurden, waren definiert als: • Safety Set (SS): Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten wurden in die Analyse eingeschlossen. • Full Analysis Set (FAS): Das FAS besteht aus Patienten, die den folgenden Kriterien entsprachen: - Randomisierung - Erhalt von mind. einer Dosis der Studienmedikation - Vorhandensein von mind. einer post-Baseline Erhebung Die Patienten in dieser Gruppen wurden anhand der ihnen zugeteilten Behandlung analysiert. • Teilpopulation A2 (war im Studienprotokoll nicht vorgesehen/definiert) Die Teilpopulation A2 (sowohl für das Safety-, als auch das Full Analysis Set) umfasste alle Patienten, die einen Kalziumspiegel (Total calcium) von $\geq$ 2,54 mmol/L und/oder ein Kalzium x Phosphat-Produkt $\geq$ 4,5 $mmol^2/L^2$ bei der Baselinemessung hatten. Für die Auswertung im Dossier wurde auf Verlangen des G-BA eine zusätzliche Subgruppe mit Begleitmedikation ausgewertet, die im Studienprotokoll nicht vorgesehen war. Die Subgruppe „Begleitmedikation“ umfasste alle Patienten, die eine der folgenden Begleitmedikationen während irgendeines Zeitpunktes der Studie einnahm: • Kalzium-Homöostase Medikamente • Mineralstoffe (Leukovit ausgeschlossen) • Vitamin D und Analoga • Cinacalcet • Kalzium Acetat und Kalzium Polystyren Sulfonate Für die Wirksamkeitsanalysen wurde der Endpunkt als Messung in Woche 24 oder als letzter messbarer Wert, wenn der Messwert in Woche 24 fehlte, definiert. Analysen, die auf Labormessungen beruhten beinhalteten Stage 2 Auswertungen nicht; es wurden nur Auswertungen bis Woche 24 verwendet. Analysen, welche auf unerwünschten Ereignissen beruhten, beinhalteten auch solche Ereignisse, die in Stage 2 auftraten. Alle Analysen beruhten auf der gepoolten integrierten PA-CL-05A/PA-CL-05B-Datenbank. Der Grund dafür, dass nicht die PA-CL-05A Datenbank für die Auswertung des Studienberichts des ersten Teils der Studie PA-CL-05A/05B (PA-CL-05A)verwendet wurde liegt darin, dass nach dem Schließen der 05A-Datenbank noch mehr/weitere Informationen vorlagen, welche die integrierte Datenbank PA-CL-05A/PA-CL-05B vervollständigten und kompletter und korrekter gestalten. Daher können zwischen den aktuellen Analysen und dem Studienbericht der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Auswertung PA-CL-05A leichte Diskrepanzen auftreten. Die Baselinecharakteristika und die demographischen Daten basieren ebenfalls auf der gepoolten PA-CL-05A/PA-CL-05B-Datenbank, da einige Werte für Rasse, Dialysetyp, Größe und Datum der ersten Dialyse während der Datensammlung im zweitern Teil der Studie, PA-CL-05B, vom Prüfer noch verändert wurden. **Studie PA-CL-05A/PA-CL-05B** Methoden und Definitionen wurden nach dem PA-CL-05A / PA-CL-05B Studienprotokoll / Statistischen Analyseplan ausgerichtet. Die Sets, welche für die Analysen verwendet wurden, waren definirt als: • Safety Set (SS): Alle randomisierten Patienten (in der Auswertung PA-CL-05A), die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten wurden in die Analyse eingeschlossen. • Full Analysis Set (FAS) Das FAS besteht aus Patienten, die den folgenden Kriterien entsprachen: o Randomisierung in Teil 1 der Studie PA-CL-05A/05B (PA-CL-05A) o Erhalt von mind. einer Dosis der Studienmedikation o Vorhandensein von mind. einer post-Baseline Erhebung Die Patienten in dieser Gruppen wurden anhand der ihnen zugeteilten Behandlung (Studienmedikation, der sie per Randomisierung zugeordnet wurden) analysiert. • Teilpopulation A2 (war im Studienprotokoll nicht vorgesehen/definiert) Ein Patient der Teilpopulation A2 (sowohl für das Safety-, als auch das Full Analysis Set) wurde definiert als jeder Patient, der einen Kalziumspiegel (Total calcium) von ≥ 2,54 mmol/L und/oder ein Kalzium x Phosphat-Produkt ≥ 4,5 $mmol^2/L^2$ bei der Baselinemessung hatte. Für die Auswertung im Dossier wurde eine zusätzliche Subgruppe, die im Studienprotokoll nicht vorgesehen war, verwendet. CKD-Komedikation (Ja/Nein) wurde definiert als jeder Patient, der eine der folgenden Begleitmedikationen während irgendeines Zeitpunktes der Studie einnahm: • Kalzium-Homöostase Medikamente • Mineralstoffe (Leukovit ausgeschlossen) • Vitamin D und Analoga • Cinacalcet • Kalzium Acetat und Kalzium Polystyren Sulfonate Für die Wirksamkeitsanalysen wurde der Endpunkt als Messung in Woche 52 oder als letzter messbarer Wert, wenn der Messwert in Woche 52 fehlte, definiert.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Analysen, die auf Labormessungen beruhten beinhalteten Stage 2 Auswertungen nicht. Analysen, welche auf unerwünschten Ereignissen beruhten, beinhalteten auch solche Ereignisse, die in Stage 2 auftraten. Die Baselinecharakteristika und die demographischen Daten basieren ebenfalls auf der gepoolten PA-CL-05A/PA-CL-05B-Datenbank, da einige Werte für Rasse, Dialysetyp. Größe und Datum der ersten Dialyse während der Datensammlung in der PA-CL-05B Phase/Studie vom Prüfer nachträglich angepasst wurden.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Die erfassten Patientendaten aus den aufeinanderfolgenden Studien PA-CL-05A und PA-CL-05B wurden für eine integrierte Sicherheits- und Wirksamkeitsanalyse gepoolt. Primäre Subgruppen in den integrierten Analysen der PA-CL-05A/PA-CL-05B waren, wie folgt: – Region: (US, EU, ROW). Die Länder wurden wie folgt klassifiziert: – EU: Belgien, Deutschland, England, Lettland, Litauen, Österreich, Polen, Tschechische Republik, Rumänien, Schweden, (in Schweden wurden keine Patienten eingeschlossen) – US – ROW: Kroatien, Russland, Serbien, Südafrika, Ukraine – Geschlecht (männlich, weiblich) – Alter (< 65, ≥65) – Rasse (Schwarz, Weiß, Andere) – Dialysetyp (HD, PD) Für die integrierten Analysen von PA-CL-05A/PA-CL-05B wurden Subgruppen basierend auf den PA-CL-05A-Daten definiert, mit Ausnahme von zwei Werten für Rasse und einem Wert für die Dialyse-Art, die von den Prüfärzten während der PA-CL-05B Datenerfassung korrigiert wurden. Im Laufe des ersten Teils der Studie PA-CL-05A/05B (PA-CL-05A) wurden zwei Patienten in der Kategorie Rasse von "Andere" zu "Weiß" geändert, ein Patient wurde von HD zu PD geändert. Bei der PA-CL-05A-Studie wurden zusätzliche Subgruppenanalysen bezüglich Ethnizität und Patienten, die in der Vergangenheit bereits mit Sevelamer behandelt wurden, durchgeführt (siehe PA-CL-05A CSR Abschnitt 9.7.1.1.1). Post hoc definierte Teilpopulation und Subgruppenanalysen nach Vorgaben G-BA: Für die beiden eingeschlossenen Studien wurden im Rahmen des Beratungsgesprächs mit dem G-BA eine Teilpopulation und weitere Subgruppen post hoc definiert, die für alle Endpunkte ausgewertet wurden: Teilpopulation A2: Für das vorliegende Dossier wurde eine Teilpopulation (A2) retrospektiv ausgewertet und dargestellt: Diese umfasst Patienten, bei denen kalzium- und aluminiumhaltige Phosphatbinder (auch in Kombination) laut Fachinformation kontraindiziert sind (z. B. Hyperkalzämie). Subgruppen der Gesamtpopulation sowie der Teilpopulation A2:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Geschlecht (männlich, weiblich) • Alter (<65, ≥65) • Dialyse Status (HD, PD) • Region: EU: Österreich, Belgien, Tschechische Republik, Deutschland, Lettland, Litauen, Polen; Rumänien, Schweden, UK (Schweden schloss keine Patienten ein) USA ROW: Kroatien, Russland, Serbien, Süd Afrika, Ukraine • Rasse (Schwarz, Weiss, Andere)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die	Die erfassten Patientendaten aus den aufeinanderfolgenden Auswertungen PA-CL-05A und PA-CL-05B wurden für eine integrierte Sicherheits- und Wirksamkeitsanalyse gepoolt. Anmerkung: Die PA-CL-05B-Daten wurden ebenfalls separat analysiert. Die Analysesets der Patienten beinhalteten: – Alle randomisierten Patienten, bestehend aus allen randomisierten Patienten in der Auswertung PA-CL-05A (unabhängig davon, ob sie in PA-CL-05B angemeldet waren oder nicht).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	– Alle angemeldeten Patienten (in der Studie PA-CL-05B), bestehend aus allen Patienten welche die Phase PA-CL-05A abgeschlossen hatten und die in der Studie PACL-05B angemeldet waren. – Das Full-Analysis-Set (FAS) bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der randomisierten Studienmedikation erhalten hatten und mindestens eine auswertbare Wirksamkeitsbewertung während PA-CL-05A und/oder PA-CL-05B hatten. Die Analyse der Patienten basierte auf der ihnen zugeteilten Behandlung. – Das Full-Analysis-Set für PA-CL-05B (FAS5B) bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der PA-CL-05B-Studienmedikation erhalten hatten und mindestens eine auswertbare Wirksamkeitsbewertung während PA-CL-05B hatten. Die Analyse der Patienten basierte auf der ihnen zugeteilten Behandlung. – Das PPS bestand aus allen Patienten, welche die Kriterien für sowohl das FAS als auch das FAS5B erfüllten und keine größeren Protokollverletzungen aufwiesen. – Das Safetyset (SS) bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation während PA-CL-05A und/oder PA-CL-05B eingenommen hatten. Die Analyse der Patienten basierte auf der von ihnen erhaltenen Behandlung. – Das Safetyset für PA-CL-05B (SS5B) bestand aus allen eingeschlossenen Patienten, die mindestens eine Dosis der PA-CL-05B Studienmedikation eingenommen hatten. Die Analyse der Patienten in dieser Gruppe basierte auf der von ihnen erhaltenen Behandlung. – „Studienabschließer“ bestand aus allen Patienten, die mindestens 52 Wochen ununterbrochen eine Behandlung in den Phasen PA-CL-05A und PA-CL-05B erhalten hatten. Die Analyse der Patienten basierte bei den Sicherheitsbewertungen auf der Behandlung, die sie erhalten hatten, und bei den Wirksamkeitsanalysen auf der Behandlung, die ihnen zugeteilt worden war.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	PA-CL-05A: Der 1. Patient wurde mit der 1. Visite am 7.3.2011 aufgenommen, der letzte Patient hatte seine letzte Visite am 9.4.2012. PA-CL-05B: Der 1. Patient wurde mit der 1. Visite am 20.9.2011 aufgenommen, der letzte Patient hatte seine letzte Visite am 25.10.2012.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete wie geplant.
a: nach CONSORT 2010.		

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

Tabelle 4-493 (Anhang): Erhebungszeitpunkte für die einzelnen Befunde während des Verlaufs der PA-CL-05A-Phase; Tabelle 6 aus CSR PA-CL-05A/05B

	Screening Visite[1]	**Auswaschphase[2]**			**Phase 1: Behandlungszeit[3]**												**Phase 2: 1. Wirksamkeits-analyse [4]**				**Follow-up[5], 2 Wo. nach letzter Visite**
Woche	**-7/-4**	**-4**	**-2**	**-1 bis Ende Auswasch-phase**	**Base-line**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**12**	**16**	**20**	**24 EoS1/ ET**	**25**	**26**	**27EoS2[6]**	
Visite[7]	**1**	**2**	**3**	**3a/3b**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**	**11**	**12**	**13**	**14**	**15**	**16[8]**	**17**	**18**	**19**	**20**
Einverständnis-erklärung	X																				
Ein-/Ausschlusskriterien	X				X												HD2[10]				
Medizinische Anamnese, inkl. Demografie/vorherige Medikation	X																				
Physikalische Untersuchung (inkl. Gewicht)	X				X												X				
Vitalzeichen (HR, BP, Temperatur)	X	X	X	X	X		X		X		X		X	X	X	X	X	HD 2	HD 2	HD2	
Standard 12- Kanal EKG	X[12]													X			X				
Hämatologie	X				X				X				X	X	X	X	X			HD2	

	Screening Visite[1]	**Auswaschphase[2]**			**Phase 1: Behandlungszeit[3]**												**Phase 2: 1. Wirksamkeits-analyse [4]**				**Follow-up[5], 2 Wo. nach letzter Visite**
Woche	**-7/-4**	**-4**	**-2**	**-1 bis Ende Auswasch-phase**	**Base-line**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**12**	**16**	**20**	**24 EoS1/ ET**	**25**	**26**	**27EoS2[6]**	
Visite[7]	**1**	**2**	**3**	**3a/3b**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**	**11**	**12**	**13**	**14**	**15**	**16[8]**	**17**	**18**	**19**	**20**
Serologie: HCV RNA und HBsAg	X																				
Serumphosphat, Serumkalzium	X	X	X	X	X	HD	X	HD	X	HD	X	HD	X	X	X	X	X	HD2	HD2	HD2	
iPTH	X				X				X				X	X	X	X	X			HD2	
Knochenmarker und FGF-23					X									X			X				
IVRS Anruf	X				X												X			HD2	
Ausgabe der Indentifikationskarte an den Patienten					X																
Dialyse-parameter/Ernährungsgewohnheiten	X	X	X	X	X	HD	X	HD	X	HD	X	HD	X	X	X	X	X	HD2	HD2	HD2	
Dialyseparameter					X									X			X			HD2	
Randomisierung					X												HD2(15)				
Verabreichung					X		X		X		X		X	X	X	X	HD2(1				

	Screening Visite[1]	**Auswaschphase[2]**			**Phase 1: Behandlungszeit[3]**												**Phase 2: 1. Wirksamkeits-analyse [4]**				**Follow-up[5], 2 Wo. nach letzter Visite**
Woche	**-7/-4**	**-4**	**-2**	**-1 bis Ende Aus-wasch-phase**	**Base-line**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**12**	**16**	**20**	**24 EoS1/ ET**	**25**	**26**	**27EoS2[6]**	
Visite[7]	**1**	**2**	**3**	**3a/3b**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**	**11**	**12**	**13**	**14**	**15**	**16[8]**	**17**	**18**	**19**	**20**
Studienmedikation																	6)				
Patient nimmt die Studienmedikation täglich ein					Start ——————Stage 1 ——————End/Stage 2 ——————End																
Returned table count							X		X		X		X	X	X	X X				HD2	
Schwangerschaftstests [18]	X															X					
Bewertung der Patientenpräferenzen														X							
Bewertung der Patientenzufriedenheit	X													X			X				
SF-36 QoL Fragebogen	X													X			X				
AE/SAE Monitoring	X	X	X	X	X	H D	X	H D	X	H D	X	H D	X	X	X	X	X	HD 2	HD 2	HD2	X
	Vom Screening (Unterschrift auf der Einwilligungserklärung) bis zum Ende der Studienteilnahme: – Neue AEs wurden bis zur Nachbeobachtungsvisite (der Studie) aufgenommen. – Alle auf das Arzneimittel bezogenen AEs (d.h. jene AEs, die der Prüfarzt als arzneimittelbezogen bewertete) wurden bis zu ihrer																				

	Screening Visite[1]	**Auswaschphase[2]**			**Phase 1: Behandlungszeit[3]**												**Phase 2: 1. Wirksamkeits-analyse [4]**				**Follow-up[5], 2 Wo. nach letzter Visite**
Woche	**-7/-4**	**-4**	**-2**	**-1 bis Ende Aus-wasch-phase**	**Base-line**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**12**	**16**	**20**	**24 EoS1/ ET**	**25**	**26**	**27EoS2[6]**	
Visite[7]	**1**	**2**	**3**	**3a/3b**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**	**11**	**12**	**13**	**14**	**15**	**16[8]**	**17**	**18**	**19**	**20**
	Auflösung, Stabilisierung oder, wenn der Patient nicht auffindbar (lost to follow-up) war und nicht kontaktiert werden konnte, nachverfolgt. Die Aufzeichnungen mit der Begründung, weshalb ein AE als arzneimittelbezogen bewertet wurde, wurden vom Prüfarzt zur Verfügung gestellt. Nicht-arzneimittelbezogene AEs wurden nach der Nachbeobachtungsvisite (der Studie) nicht mehr weiter verfolgt. – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden bis 30 Tage nach der letzten Studienvisite (einschließlich der Nachbeobachtungsvisite, wenn zutreffend) oder bis 30 Tage nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation, jeweils der längere Zeitraum, aufgezeichnet. – Alle SAEs, unabhängig von der Arzneimittelabhängigkeit, wurden bis zur Auflösung, Stabilisierung oder wenn der Patient nicht auffindbar (lost to follow-up) war und nicht kontaktiert werden konnte, nachverfolgt. Wenn ein SAE in ein nicht-schweres AE umgewandelt wurde und nicht als arzneimittelbedingt angesehen wurde, dann erfolgte die Nachbeobachtung bis zur Nachbeobachtungsvisite (der Studie). Dennoch stellte der Prüfarzt die Aufzeichnungen zum Hintergrund der Bewertung des SAE in ein nicht-schweres AE zur Verfügung.																			
Begleitmedikation	X	X	X	X	X	HD	X	HD	X	HD	X	HD	X	X	X	X	X	HD2	HD2	HD2	X
	Vom Screening (Unterschrift auf der Einwilligungserklärung) bis zum Ende der Studienteilnahme:																				

1. Die Screenings-Visite fand 2 bis 7 Wochen vor der Randomisierung statt, abhängig von der Dauer der Auswasch-Phase. Vor dem Auswaschen und der Randomisierung waren Daten des Zentrallabors erforderlich, um zu überprüfen, ob alle labortechnischen Voraussetzungen erfüllt wurden. Einmal konnten die Patienten erneut gescreened werden, wenn ihr Schwangerschaftstest positiv war, sie eine aktive Infektion hatten oder wenn sie Antibiotika einnahmen. Patienten, bei denen ein erneutes Screening erforderlich war, wurden aus der Studie ausgeschlossen (als Screening-Ausfall) und erneut eingeschlossen.
2. Mit der Auswasch-Phase konnte nicht begonnen werden, bis die Ergebnisse der Screening-Visite zur Eignungsbewertung für die Studie zur Verfügung standen. Für HD-Patienten begann das Auswaschen vorzugsweise bei der dritten Dialyse der Woche und die folgenden Visiten während der Auswasch-Phase fanden bei der dritten Dialyse der Woche statt.

	Screening Visite[1]	Auswaschphase[2]			Phase 1: Behandlungszeit[3]												Phase 2: 1. Wirksamkeits-analyse [4]				Follow-up[5], 2 Wo. nach letzter Visite
Woche	**-7/-4**	**-4**	**-2**	**-1 bis Ende Aus-wasch-phase**	**Base-line**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**12**	**16**	**20**	**24 EoS1/ ET**	**25**	**26**	**27EoS2 [6]**	
Visite[7]	**1**	**2**	**3**	**3a/3b**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**	**11**	**12**	**13**	**14**	**15**	**16[8]**	**17**	**18**	**19**	**20**

3. Die Phase 1-Behandlungsperiode für den 24-wöchigen Vergleich der Sicherheit von PA21 versus Sevelamer begann zu Beginn der Studie und endete in Woche 24 (EoS1).
4. Die Phase 2-Behandlungsperiode für den 3-wöchigen Wirksamkeitsvergleich (PA21 MD-Gruppe versus PA21 LD-Gruppe) begann in Woche 24, D1 und endete in Woche 27, D1 (EoS2).
5. Die Nachbeobachtungsvisite für Patienten, die eine Behandlung mit dem Prüfpräparat vorzeitig abbrachen oder die nicht an der Studie PA-CL-05B teilnahmen, fand 2 Wochen nach der letzten Einnahme des Prüfpräparates statt. Diese Visite fand mittels eines Telefonanrufes oder eines Klinikbesuches statt.
6. Für Patienten, die in die Gruppe PA21 LD der Phase 2 randomisiert wurden, fand die EoS-Visite in Woche 27 statt. Diese Patienten nahmen nicht an der Studie PA-CL-05B teil.
7. HD-Patienten wurden zusätzlich in Woche 1, 3, 5 und 7 der Titrationsphase bewertet.
8. Die Visite 16 diente als die vorzeitige Abschlussvisite.
9. Ein-/ und Ausschlusskriterien wurden vor der Randomisierung erneut überprüft, um die Gültigkeit der Aufnahmekriterien in die Studie zu bestätigen.
10. Einschlusskriterien Phase 2: kontrollierte Serumphosphorspiegel von <1,78 mmol/L (<5,5 mg/dL) in Woche 20, Phase 1 abgeschlossen, auf HD, auf PA21 in Phase 1.
11. Die Demographie schloss Geschlecht, Alter, Rasse und Körpergröße ein.
12. Das EKG der Screeningvisite diente als Ausgangswert.
13. Während der Titrationsphase (von *Baseline* bis Woche 8) wurden Patienten ausgeschlossen, wenn ihre Serumphosphorspiegel die obere Sicherheitsgrenze von 2,75 mmol/L (8,5 mg/dL) überschritten oder die untere Sicherheitsgrenze von 0,81 mmol/L (2,5 mg/dL) unterschritten (bestätigt durch eine Wiederholung der Probe nach einer Woche), unter der Voraussetzung, dass die Patienten bereits mit der höchsten oder der niedrigsten Dosierung der Studienmedikation behandelt wurden. Für den Rest der Behandlungsperiode der Studie (Phase 1-Instandhaltungsphase und Phase 2) wurden die Patienten ausgeschlossen, wenn ihre Serumphosphorspiegel die obere Sicherheitsgrenze von 2,75 mmol/L (8,5 mg/dL) überschritten oder die untere Sicherheitsgrenze von 0,81 mmol/L (2,5 mg/dL) unterschritten (bestätigt durch eine Wiederholung der Probe nach einer Woche), trotz angemessener Anpassungen der Dosen. Patienten wurden jederzeit aus der Studie ausgeschlossen, wenn -trotz angemessener Anpassungen der Dosen- ihre Gesamtkalziumspiegel im Serum 2,75 mmol/L (11,0 mg/dL) überschritten (bestätigt durch eine Wiederholung der Probe nach einer Woche).

	Screening Visite[1]	**Auswaschphase[2]**			**Phase 1: Behandlungszeit[3]**												**Phase 2: 1. Wirksamkeits-analyse [4]**				**Follow-up[5], 2 Wo. nach letzter Visite**
Woche	**-7/-4**	**-4**	**-2**	**-1 bis Ende Aus-wasch-phase**	**Base-line**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**12**	**16**	**20**	**24 EoS1/ ET**	**25**	**26**	**27EoS2[6]**	
Visite[7]	**1**	**2**	**3**	**3a/3b**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**	**11**	**12**	**13**	**14**	**15**	**16[8]**	**17**	**18**	**19**	**20**

14. Zusätzliche Dialyseparameter für Kt/V: prädialytischer Harnstoff-Stickstoff im Blut, postdialytischer Harnstoff-Stickstoff im Blut, prädialytisches Gewicht und postdialytisches Gewicht.
15. Randomisierung nur von HD-Patienten, die in die Phase 2 der Studie einstiegen.
16. Ausgabe von Studienmedikation an HD-Patienten, die in die Phase 2 randomisiert wurden.
17. Nahm der Patient normalerweise nicht 3 Mahlzeiten pro Tag ein, so ordnete der Patient nach eigenem Ermessen die höhere Anzahl an Tabletten der größeren Mahlzeit zu (d.h. die Mahlzeit mit dem höchsten Phosphorgehalt) und der Prüfarzt dokumentierte die Verteilung der Tabletten auf die Mahlzeiten.
18. Bei Frauen im gebärfähigen Alter wurde der Serum-Schwangerschaftstest durch die Zentrallabore durchgeführt. Positive Schwangerschaftstests wurden 2 Wochen später wiederholt, um falsch-positive Ergebnisse zu prüfen.

Anmerkungen: Für HD-Patienten wurden alle studienbezogenen Verfahren vor Dialysestart am entsprechenden Tag durchgeführt (körperliche Untersuchungen und Befragungen konnten jederzeit während der Studienvisite durchgeführt werden).

HD bezieht sich auf Tests, die nur bei HD-Patienten während dieser Visiten durchgeführt wurden. HD2 bezieht sich auf Tests, die bei HD-Patienten durchgeführt wurden, die in Phase 2 eintraten.

AE = Unerwünschtes Ereignis (adverse event); BP = Blutdruck (blood pressure); D1 = Die erste Dialysesitzung einer Kalenderwoche; EKG = Elektrokardiogramm; EoS1 = Die letzte Studienvisite nach Protokoll für Phase 1 der Studie; EoS2 = Die letzte Studienvisite nach Protokoll für Phase 2 der Studie; ET = Ende der Behandlung (letzte Einnahme der Studienmedikation in Phase 1); FGF-23 = Fibroblasten Wachstumsfaktor 23 (Fibroblast growth factor 23); HBsAg = Hepatitis B Oberflächenantigen (Hepatitis B surface antigen); HCV RNA = Hepatitis C Virus Ribonukleinsäure (Hepatitis C virus ribonucleic acid); HD = Hämodialyse; HR = Herzfrequenz (heart rate); iPTH = Intaktes Parathormon (intact parathyroid hormone); IVRS = Interactive Voice Response System; Kt/V = K = Dialysator-Clearance von Harnstoff; t = Dialysezeit; V = Gesamtwassergehalt im Körper des Patienten; LD = Niedrige Dosis (low dose); MD = Erhaltungsdosis (maintenance dose); SAE = Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (serious adverse event), **X =** durchgeführte Bewertungen von HD- und PD-Patienten.

Tabelle 4-494 (Anhang): Erhebungszeitpunkte für die einzelnen Befunde während des Verlaufs der PA-CL-05B-Studie; Tabelle 7 aus CSR PA-CL-05A/05B

	Behandlungszeit								**Follow-up[1]**
Woche	**Wk 0[2]**	**Wk 4**	**Wk 8**	**Wk 12**	**Wk 16**	**Wk 20**	**Wk 24**	**Wk 28 EoS/ET**	**14 Tage nach EoS/ET**
Visite	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8[3]**	**9**
Einverständnis-erklärung	X								
Ein-/Ausschluss-kriterien	X								
Physikalische Untersuchung (inkl. Gewicht)	A							X	
Vitalzeichen (HR,BP, Temperatur)	A	X	X	X	X	X	X	X	
Standard 12-Kanal EKG	A							X	
Hämatologie	A	X	X	X	X	X	X	X	
Serumphosphat, Serumkalzium[5]	A	X	X	X	X	X	X	X	
iPTH	A	X	X	X	X	X	X	X	
Knochenmarker	A			X				X	
Dialyse-parameter/Ernährungs-gewohnheit	A	X	X	X	X	X	X	X	
Dialyse-parameter	A			X				X	
IVRS	X							X	
Aushändigung der Patienten-identifikations-karte	X								
Verabreichung Studien-medikation	X	X	X	X	X	X	X		
Patient nimmt die Studien-medikation täglich ein [7]	24 Wochen (Wk 0) ——————————————————————————— ——52 Wochen (Wk 28)								

	Behandlungszeit								**Follow-up[1]**
Woche	**Wk 0[2]**	**Wk 4**	**Wk 8**	**Wk 12**	**Wk 16**	**Wk 20**	**Wk 24**	**Wk 28 EoS/ET**	**14 Tage nach EoS/ET**
Visite	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8[3]**	**9**
Returned tablet count (Überprüfung der Therapie-treue)		X	X	X	X	X	X	X	
AE/SAE Monitoring	A	X	X	X	X	X	X	X	X
	Von Visite 1 bis zum Ende der Studienteilnahme: – Alle laufenden UE wurden mittels CRF bei der finalen Studienvisite aufgenommen. – Neue AEs wurden bis zur Nachbeobachtungsvisite (der Studie) aufgenommen. – Alle auf das Arzneimittel bezogenen AEs (d.h. jene AEs, die der Prüfarzt als arzneimittelbezogen bewertete) wurden bis zu ihrer Auflösung, Stabilisierung oder, wenn der Patient nicht auffindbar (lost to follow-up) war und nicht kontaktiert werden konnte, nachverfolgt. Die Aufzeichnungen mit der Begründung, weshalb ein AE als arzneimittelbezogen bewertet wurde, wurden vom Prüfarzt zur Verfügung gestellt. Nicht-arzneimittelbezogene AEs wurden nach der Nachbeobachtungsvisite (der Studie) nicht mehr weiter verfolgt. (siehe Abschnitt 9.5.4.1.2) – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden bis 30 Tage nach der letzten Studienvisite (einschließlich der Nachbeobachtungsvisite, wenn zutreffend) oder bis 30 Tage nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation, jeweils der längere Zeitraum, aufgezeichnet. (siehe Abschnitt 9.5.4.1.2) – Alle SAEs, unabhängig von der Arzneimittelabhängigkeit, wurden bis zur Auflösung, Stabilisierung oder wenn der Patient nicht auffindbar (lost to follow-up) war und nicht kontaktiert werden konnte, nachverfolgt. Wenn ein SAE in ein nicht-schweres AE umgewandelt wurde und nicht als arzneimittelbedingt angesehen wurde, dann erfolgte die Nachbeobachtung bis zur Nachbeobachtungsvisite (der Studie). Dennoch stellte der Prüfarzt die Aufzeichnungen zum Hintergrund der Bewertung des SAE in ein nicht-schweres AE zur Verfügung.							
Verabreichung Studien-medikation	X	X	X	X	X	X	X		
Begleit-medikation	A	X	X	X	X	X	X	X	X

1. Die Nachbeobachtungsvisite fand 14 Tage nach der letzten Einnahme der Studienmedikation statt, sowohl bei Patienten, welche die Studie abgeschlossen hatten, als auch bei Patienten, die vorzeitig ausschieden waren. Diese Visiten erfolgten im Rahmen eines Telefonanrufes oder eines Klinikbesuches.
2. In Visite 1 von PA-CL-05B wurden Daten verwendet, die bei der Studienabschlussvisite von PA-CL-05A erfasst worden waren. Diese Bewertungen sind im Ablaufplan mit dem Buchstaben A gekennzeichnet.
3. Die Visite 8 diente zudem als Visite für eine vorzeitige Beendigung.
4. Die Ein-/ und Ausschlusskriterien wurden vor Eintritt in die Erweiterungsstudie erneut überprüft. Wenn zutreffend, beziehen sich die Ein-/ und Ausschlusskriterien auf Daten, die im Rahmen einer Visite der vorangegangenen Phase PA-CL-05A erfasst wurden (Woche 20, Woche 24 oder Woche 26).
5. Patienten wurden aus der Studie ausgeschlossen, wenn ihre Serumphosphorspiegel die obere Sicherheitsgrenze von 2,75 mmol/L (8,5 mg/dL) überschritten oder die untere Sicherheitsgrenze von 0,81 mmol/L (2,5 mg/dL) unterschritten (bestätigt durch eine Wiederholung der Probe nach einer Woche), trotz angemessener Anpassungen der Dosen. Patienten wurden ausgeschlossen, wenn ihre Gesamtkalziumspiegel im Serum die obere Sicherheitsgrenze von 2,75 mmol/L (11,0 mg/dL) (bestätigt durch eine Wiederholung der Probe nach einer Woche), trotz angemessener Maßnahmen, überschritten (siehe Abschnitt 9.3.3).

	Behandlungszeit								**Follow-up[1]**
Woche	**Wk 0[2]**	**Wk 4**	**Wk 8**	**Wk 12**	**Wk 16**	**Wk 20**	**Wk 24**	**Wk 28 EoS/ET**	**14 Tage nach EoS/ET**
Visite	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8[3]**	**9**

6. Zusätzliche Dialyseparameter für Kt/V: prädialytischer Harnstoff-Stickstoff im Blut, postdialytischer Harnstoff-Stickstoff im Blut, prädialytisches Gewicht und postdialytisches Gewicht.
7. Nahm der Patient normalerweise nicht 3 Malzeiten pro Tag ein, so ordnete der Patient nach eigenem Ermessen die höhere Anzahl an Tabletten der größeren Mahlzeit zu (d.h. die Mahlzeit mit dem höchsten Phosphorgehalt) und der Prüfarzt dokumentierte die Verteilung der Tabletten auf die Mahlzeiten (siehe Abschnitt 9.4.5).

Anmerkungen: Für HD-Patienten wurden alle studienbezogenen Verfahren vor Dialysestart am entsprechenden Tag durchgeführt (körperliche Untersuchungen und Befragungen konnten jederzeit während der Studienvisite durchgeführt werden).

A = Untersuchungen aus der Studienabschlussvisite von PA-CL-05A dienten als Grundlage für Untersuchungen von Visite 1 in diesem Protokoll (PA-CL-05B); AE = Unerwünschtes Ereignis (adverse event); EoS/ET = Ende der Studie/vorzeitiges Beenden; HD = Hämodialyse;

Kt/V = K = Dialysator-Clearance von Harnstoff; t = Dialysezeit; V = Gesamtwassergehalt im Körper des Patienten; SAE = Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (serious adverse event), Wk = Woche (week); X = durchgeführte Bewertungen für dieses Protokoll (PA-CL-05B).

Tabelle 4-495 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <PA-CL-03A>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Diese 9-wöchige Studie verglich 5 unterschiedliche PA21-Dosierungsregime mit einer einzelnen Dosierung von Sevelamerhydrochlorid (HCl). Ziel dieser Studie war die Untersuchung der Fähigkeit unterschiedlicher PA21-Dosen, die Phosphorspiegel im Serum zu senken und die Bewertung der Wirksamkeits-/ Sicherheitsprofile dieser Dosen. Primäres Zielkriterium: Untersuchung der Wirkung unterschiedlicher PA21-Dosen auf die Senkung der Phosphorspiegel im Serum bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease, CKD), unter Langzeit-Hämodialyse-Behandlung. Sekundäres Zielkriterium: Bewertung der Wirksamkeits-/ und Sicherheitsprofile verschiedener PA21-Dosen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, offene, aktiv-kontrollierte, multizentrische Dosisfindungs-Studie im Parallelgruppendesign.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Änderungen in der Studiendurchführung** Das Studienprotokoll war vom 7. August 2008, und es gab zu diesem 3 formelle Änderungen. **Amendment 1 vom 19. November 2008** • Amendment 1 wurde vor Randomisierung des ersten Patienten eingeführt und schloss folgende Änderungen betreffend der Studiendurchführung und Interpretation der Studie ein: • Erläuterung der Melde-Abläufe von AEs (Feststellung und Erfassung von AEs). • Aufnahme von zwei zusätzlichen Knochenmarkern (carboxyterminales quervernetztes Telopeptid des Knochen-Kollagens [beta-CTX] und Tartrat-resistente saure Phosphatase 5b). • Erläuterung, dass die Studienmedikation nicht auf leeren Magen eingenommen werden soll. • Die Bewertung von Kalzium und iPTH erfolgte übereinstimmend mit der Nutzen-/ Risikoanalyse (die zusätzliche Messung von Kalzium wurden zu den Visiten Woche -2, D1 und Woche -1, D2, und D3 durchgeführt, sowie die Erläuterung, dass das iPTH-Ausschlusskriterium sich nur auf das Screening bezieht). • Ausschlusskriterien 4, 10 und 13 wurden zur Bestätigung, dass sie sich nur auf das Screening beziehen, erläutert. **Amendment 2 vom 17. März 2009** • Amendment 2 wurde nach Randomisierungsbeginn eingeführt und schloss die folgenden Änderungen bei der Studiendurchführung und Interpretation der Studie ein: • Änderung von Text im Abschnitt Nutzen-/Risikobewertung von bei Sevelamer (HCl) beobachteten AEs.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Erläuterung, dass die Serumphosphor-Spiegel der Patienten zweimal in Woche -1 bewertet wurden und dass Patienten aufgrund ihrer Serumphosphor-Spiegel in Woche -1, D2 oder Woche -1, D3 randomisiert werden konnten. • Änderung des Einschlusskriteriums 9, um geringe Dosis-Anpassungen in der Erythropoetin-Therapie (±25% Dosis-Anpassungen im Vergleich zur Dosis beim Screening) vor und während der Studie zu erlauben. • Änderung von Ausschlusskriterium 10, zum Einschluss anderer Eisenspeichererkrankungen in der Anamnese und um den Verweis auf den Ferritinspiegel (>800 mcg/L beim Screening) aufzuheben. • Änderung des Ausschlusskriteriums 12 (Aufteilung in 2 separate Kriterien), um eine Einschätzung des Prüfarztes zu erlauben (Kriterium 12) und um ein Zeitfenster (5 Jahre) für vorangegangene große, gastrointestinale Operationen (Kriterium 13) hinzuzufügen. • Erläuterung des Ausschlusskriteriums 13 (jetzt Ausschlusskriterium 14), um Patienten mit einer aktiven Hepatitis B- oder C-Infektion auszuschließen und den Ausschluss der Patienten nicht nur auf Basis eines positiven HBaAg und/oder HCV-RNA-Tests zu begründen. • Anpassung des Ausschlusskriteriums 24 (jetzt Ausschlusskriterium 25), um Patienten mit Einnahme von Medikamenten speziell zur Behandlung moderater oder schwerer Rhythmus- und Anfallsstörungen auszuschließen, und dies nicht nur für die Einnahme von Antiarrhythmika und krampfbehandelnde Medikamente. • Die geplante Anzahl an europäischen Studienzentren und Ländern wurde von 65 auf 60 bzw. von 10 auf 8 verringert, und die Anzahl geplanter US-Zentren wurde von 10 auf 15 erhöht. • Der Text zu erlaubten und verbotenen Medikamenten wurde geändert, um klarzustellen, dass i.v. verabreichte Eisen-Präparate bis zum Ende des Screenings erlaubt und Antiarrhythmika und krampfbehandelnde Medikamente während der Studie nicht erlaubt waren, wenn sie zur Behandlung von moderaten bis schwerwiegenden Arrhythmien oder Anfallsstörungen verschrieben worden waren. • Der Abschnitt zu den allgemeinen Betrachtungen statistischer Methoden wurde angepasst, um zu erläutern, dass es keine Adjustierungen bezüglich der Multiplizität gab, falls in den folgenden Abschnitten nicht anders angegeben. • Es wurde erläutert, dass Vergleiche zwischen PA21 und Sevelamer (HCl) nicht auf statistischen Tests basierten. • Anpassung des Textes zur Bestimmung der Stichprobengröße zur genaueren Angabe von Einzelheiten, auf der die Bestimmung der Stichprobengröße basierte. • Der Prüfplan wurde gemäß der Deklaration von Helsinki von 2008 aktualisiert, anstatt der Version von 1996 sowie die damit verbundenen Änderungen bezüglich der Richtlinien zur Veröffentlichung. **Amendment 3 vom 10. Juni 2009** • Amendment 3 beinhaltete die folgenden Änderungen in der Durchführung und Interpretation der Studie: • Die Stichprobengröße wurde von 252 randomisierten Patienten auf bis zu 132 randomisierte Patienten verringert, um etwa 114 auswertbare Patienten zu erhalten (d.h. Patienten, die mindestens

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		eine Wirksamkeitsbewertung nach Erfassung des Ausgangswertes aufweisen). **Änderungen der geplanten Analysen** Nach der Finalisierung des SAP vom 22. Juli 2009 wurden die geplanten Analysen geändert; diese Änderungen werden im Folgenden beschrieben. Eine tabellarische Auflistung aller Änderungen befindet sich im Appendix 16.1.9. **Änderungen vor Datenbankschluss** Die Stratifizierung nach geographischer Region (EU versus USA) wurde sowohl bei der Zusammenfassung der demographischen und Ausgangscharakteristika, als auch bei den Wirksamkeitsanalysen gestrichen, da ein Großteil der Patienten aus der EU kam und somit die regionalen Analysen bedeutungslos wurden. **Änderungen nach Datenbankschluss** Die vollständige Liste der Änderungen basierend auf den Programmierungsproblemen der ursprünglichen Analyse findet sich im SAP Addendum, wie in Abschnitt 9.8.2.3 angegeben. Zudem wurden die folgenden Änderungen und zusätzlichen Analysen durchgeführt: • Tabelle 2.5 in Abschnitt 14.1 – vorangegangene und begleitende Medikation – wurde gestrichen und durch separate Tabellen für vorherige und begleitende Medikationen ersetzt. • Eine zusätzliche Shift-Tabelle wurde für die QTcB- und QTcF-Werte unter Verwendung der Kategorien <450 ms, >450 ms, <480 ms und >480 msek erstellt. • Zusammenfassende Statistiken wurden für die zusätzlichen Zeitpunkte „zu jedem Zeitpunkt“ und „zu jeder Zeit während der Behandlung“ (Wochen 2 bis 7) für ausgewählte Laborparameter berechnet. • Durchführung einer zusätzlichen Sensitivitätsanalyse: ANCOVA-Modell über die Änderung des Serumphosphor-Ausgangswerts, mit Ausgangs-Serumphosphor und Region als Kovariaten. Ein zusätzliches Modell für die Untersuchung der Interaktion zwischen Dosis-Gruppen und Region wurde angewendet. **SAP Addendum – Re-Analyse** Obwohl nur eine Analyse und ein Studienbericht (Clinical Study Report, CSR) geplant waren, wurden einige Probleme bei dem Transfer der Rohdatensätze im alten Format in einen mit dem Clinical Data Interchange Standards Consortium konformen Datensatz aufgedeckt. Die Probleme wurden korrigiert und die Analyse im Jahr 2012 erneut durchgeführt, der CSR wurde geändert, um diese Änderungen wiederzugeben. Während des Transfers der Rohdatensätze im alten Format in die mit dem Clinical Data Interchange Standards Consortium konformen Datensatz im Jahre 2012 wurden Unstimmigkeiten zwischen den originalen Datensätzen und denen des finalen CSRs, Probleme bei der Programmierung und Algorithmus-Abweichungen aufgrund mangelnder Erläuterungen, sowie in der Dokumentation und unzureichend validierte Ergebnisse, festgestellt. Es wurde angenommen, dass diese Probleme einen potenziellen Einfluss auf die Ergebnisse der finalen Analyse, welche im finalen PA-CL-03A CSR (15. Juni 2010) beschrieben wurden, haben könnten. Alle Einzelheiten befinden sich im SAP Addendum (29. Mai 2012, Appendix 16.1.9).
4	Probanden / Patienten	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien Die Patienten waren für die Studie geeignet, wenn sie sämtliche der folgenden Einschlusskriterien erfüllten: 1. Fähigkeit die schriftliche Einwilligungserklärung abzugeben. 2. Männer und Frauen im Alter von ≥18 Jahren. 3. Erhalt einer dauerhaften Langzeit-Hämodialyse-Behandlung, 3mal pro Woche und seit ≥3 Monaten vor dem Screening. 4. Einhaltung einer strengen Phosphat-Diät beim Screening und während der Studie, sowie compliant bezüglich der verschriebenen Phosphatbinder gemäß Einschätzung des Prüfarztes. 5. Erhalt stabiler Dosen eines Phosphatbinders seit mindestens einem Monat vor dem Screening. 6. Erhielt der Patient eine Therapie mit Vitamin D, Vitamin D-Metaboliten oder Kalzimimetika dann mussten diese, seit mindestens einem Monat vor dem Screening auf eine konstante Dosis eingestellt worden sein, und diese Dosis musste im Verlauf der Studie beibehalten werden. 7. Stabiler Kalziumgehalt im Dialysat seit mindestens einem Monat vor dem Screening. 8. Lese- und Schreibfähigkeit mit einer ausreichende Befähigung, die Studienabläufe zu verstehen und rechtswirksames Einverständnis zu geben. 9. Erhielt der Patient eine Erythropoetin-Therapie, dann musste die Dosis seit mindestens einem Monat vor dem Screening konstant geblieben sein (±25 % Dosisanpassungen im Vergleich zur Dosis beim Screening), und die Dosis musste während der Studie beibehalten werden (±25% Dosisanpassungen im Vergleich zur Dosis in Woche 1, D1). Zur Eignung für die Randomisierung und zum Einschluss in die Behandlungsperiode, mussten die Patienten: 10. Serumphorphorspiegel >1,78 mmol/L (5,5 mg/dL, Werte aus Woche -1, D2 oder D3). Lagen die Serumphosphorspiegel bereits in Woche -1, D2 bei >1,78 mmol/L (>5,5 mg/dL), dann konnte der Patient basierend auf den Werten der Woche -1, D2 randomisiert werden (in Woche 1, D1) und sogar, wenn die Spiegel in Woche -1, D3 bei ≤1,78 mmol/L (≤5,5 mg/dL) lagen. Auschlusskriterien Patienten wurden von der Teilnahme ausgeschlossen, wenn eines der folgenden Ausschlusskriterien zutraf: 1. Unkontrollierte Hyperphosphatämie (>2,5 mmol/L [7,75 mg/dL]) während der Behandlung mit konventionellen Phosphatbindern (Wert beim Screening). 2. Hyperkalzämie (Serumkalzium >2,5 mmol/L [>10,0 mg/dL]) beim Screening oder während der Auswasch-Phase. 3. Serumkalzium <1,9 mmol/L (<7,6 mg/dL) beim Screening oder während der Auswasch-Phase. 4. Schwerer Hyperparathyreoidismus (intakte Parathormon [iPTH]-Spiegel >600 ng/L) beim Screening. 5. Die Absicht, eine Therapie mit Vitamin D, Vitamin D-Metaboliten oder Kalzimimetika im Verlauf der Studie zu beginnen und/oder eine instabile Therapie mit Vitamin D, Vitamin D-Metaboliten oder

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Kalzimimetika (falls zutreffend). 6. Bekannter Non-Responder auf eine Therapie mit Phosphatbindern in der Anamnese. 7. Bekannte Überempfindlichkeit gegen PA21, Sevelamer (als Renagel oder Renvela), einen der enthaltenen Hilfsstoffestoffe, oder eine Eisenallergie. 8. Schwangerschaft oder Laktation (Patientinnen mit einem positiven Schwangerschaftstest wurden ausgeschlossen, konnten aber etwa 2 Wochen nach dem ersten positiven Schwangerschaftstest erneut gescreened werden, um einen falsch-positiven Schwangerschaftstest auszuschließen). 9. Eisenmangelanämie, definiert als Hämoglobin <10 g/dL und Ferritin <100 ng/mL oder Transferrin-Sättigung (TSAT) <20 % beim Screening. 10. Hämochromatose in der Anamnese oder andere Eisenspeichererkrankungen in der Anamnese nach Ermessen des Prüfarztes. 11. Mangel an hochwirksamen Verhütungsmethoden bei Patientinnen im gebärfähigen Alter. Dieses Ausschlusskriterium schloss jede Frau oder jeden Mann aus, die bzw. der beim Screening keine hochwirksame Verhütung anwendete oder nicht dazu bereit war, weiterhin hochwirksame Verhütungsmethoden anzuwenden (siehe Protokoll in Appendix 16.1.1) oder nicht sexuell enthaltsam waren, außer (bei Frauen) sie war sterilisiert (Ligatur der Eileiter und/oder Hysterektomie), postmenopausal (bestehende Amenorrhö seit mindestens einem Jahr vor dem Screening) oder sie hatte einen vasektomierten Partner. 12. Schwere (nach Ermessen des Prüfarztes) gastrointestinale Erkrankungen (inkl. Magengeschwür, Crohn-Krankheit, Colitis ulcerosa, Reizdarmsyndrom, Darmmotilitätsstörung [symptomatische Gastroparese (behandelt oder unbehandelt), Darmverschluss, schwere Verstopfung, Pseudoobstruktion, Megakolon, oder mechanische Obstruktion]). 13. Große gastrointestinale Operation in der Anamnese innerhalb der letzten 5 Jahre vor dem Screening gemäß Ermessen des Prüfarztes. 14. Aktive Hepatitis B (nur Positivität auf das Hepatitis B-Oberflächenantigen [HBsAg]) oder aktive Hepatitis C (nur Positivität auf die Hepatitis C Virus Ribonukleinsäure [HCV RNA], Patienten mit einem negativen HCV RNA-Test konnten eingeschlossen werden), oder andere begleitende schwerwiegende Lebererkrankungen (Alanin-Aminotransferase [ALT] oder Aspartat-Aminotransferase [AST] >3-fach der oberen Grenze des Normbereiches beim Screening). 15. Bekannte Seropositivität bezüglich des Humanen Immundefizienz Virus. 16. Aktive Infektionen oder eine Behandlung mit Antibiotika beim Screening; Patienten, die eine Behandlung mit Antibiotika erhielten, wurden aus der Studie ausgeschlossen und konnten nach Abklingen der Infektion und Beendigung der Antibiotika-Behandlung erneut gescreened werden. 17. Absicht die Ernährungsgewohnheiten im Verlauf der Studie zu ändern und/oder bekannte oder vermutete Non-Compliance bezüglich Einschränkungen in der Phosphat-Ernährung.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		18. Drogen- oder Alkoholmissbrauch in der Anamnese innerhalb der letzten 2 Jahre vor dem Screening. 19. Einnahme von Aluminium- oder Magnesium-haltigen Antazida innerhalb einem Monat vor dem Screening. 20. Einnahme oraler Eisenpräparate innerhalb eines Monats vor dem Screening. 21. Schwerwiegende Erkrankung, unkontrollierte systemische Krankheit, eine geplante größere Operation, die einen längeren Krankenhausaufenthalt erforderlich machen würde (>1 Woche) oder eine geschätzte Lebenserwartung von <12 Monaten, gemäß Ermessen des Prüfarztes. 22. Unfähigkeit, die Studienabläufe vollständig zu verstehen und/oder sich an die Studienabläufe zu halten (gemäß Ermessen des Prüfarztes). 23. Erhalt eines jeglichen anderen Prüfpräparates <30 Tagen vor oder während der Studie. 24. Sonstige Erkrankungen, die nach Einschätzung des Prüfarztes den Patienten davon abhielt, in die Studie eingeschlossen zu werden oder die Studie abzuschließen. 25. Patienten, die -nach Einschätzung des Prüfarztes- Medikamente zur Behandlung moderater oder schwerer Rhythmus- und Anfallsstörungen einnehmen. 26. Behandlung mit Sevelamer (wie Renagel oder Renvela) innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening. 27. Behandlung mit Lanthankarbonat (Fosrenol) zu irgendeinem Zeitpunkt im Leben des Patienten.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Der erste Patient wurde am 28. Januar 2009 in die Studie eingeschlossen und der letzte Patient schloss die Studie am 13. Oktober 2009 ab. Die Studie wurde durch Prüfärzte in 60 Zentren aus 9 Ländern in Europa (Bulgarien, Kroatien, Tschechien, Deutschland, Polen, Rumänien, Russland und Schweiz) und den USA durchgeführt. Vifor war der Sponsor der Studie und für die gesamte Durchführung der Studie verantwortlich.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Verabreichte Behandlungen:** Die **Studienmedikation** wurde ab der ersten Mahlzeit nach der Visite am Dialyse-Tag D1, in Woche 1 (als die Studienmedikation erstmalig ausgeteilt wurde), bis zur letzten Mahlzeit vor der Visite am Dialyse-Tag D1, in Woche 7, eingenommen. Am Dialyse-Tag D1, in Woche 1, nahm der Patient nur ein Drittel oder zwei Drittel der gesamten Tagesdosis ein, abhängig von der Anzahl an Mahlzeiten, die der Patient -nachdem er oder sie das Studienzentrum verlassen hatte- zu sich nahm. Am Tag der Dialyse D1, in Woche 7, nahm der Patient nur ein Drittel oder zwei Drittel der gesamten Tagesdosis ein in Abhängigkeit von der Anzahl an Mahlzeiten, die der Patient am Dialyse-Tag D1, in Woche 1 -nachdem er oder sie das Studienzentrum verlassen hatte- zu sich genommen hatte. An den Tagen aller anderen Studienvisiten hing die Anzahl an Tabletten, die vor der Visite einzunehmen waren, von den Mahlzeiten ab, die ein Patient vor der Studienvisite einnahm. Die Patienten wurden angewiesen, die Studienmedikation PA21 oder Sevelamer (HCl) mit den Mahlzeiten ohne zusätzliches Wasser einzunehmen. **Aktive Behandlung:**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		PA21 wurde in Form von Tabletten mit 1,25 g PA21-1 ausgegeben. Die PA21-Dosen waren wie folgt: Gruppe 1: Eine tägliche Dosis von 1,25 g PA21 wurde nach folgendem Regime eingenommen: Gruppe 2: Eine tägliche Dosis von 5,0 g PA21 wurde nach folgendem Regime eingenommen: Von insgesamt 4 Tabletten wurden 2 Tabletten mit der Tages-Hauptmahlzeit eingenommen und je eine Tablette mit den 2 kleineren Mahlzeiten des Tages. Gruppe 3: Eine tägliche Dosis von 7,5 g PA21 wurde nach folgendem Regime eingenommen: Von insgesamt 6 Tabletten wurden 2 Tabletten mit jeder Mahlzeit des Tages eingenommen. Gruppe 4: Eine tägliche Dosis von 10,0 g PA21 wurde nach folgendem Regime eingenommen: Von insgesamt 8 Tabletten wurden 4 Tabletten mit der Tages-Hauptmahlzeit eingenommen und je 2 Tabletten mit den 2 kleineren Mahlzeiten des Tages. Gruppe 5: Eine tägliche Dosis von 12,5 g PA21 wurde nach folgendem Regime eingenommen: Von insgesamt 10 Tabletten wurden 4 Tabletten mit der Tages-Hauptmahlzeit eingenommen und je 3 Tabletten mit den 2 kleineren Mahlzeiten des Tages. Das vorgeschlagene Regime war zutreffend unter der Annahme, dass 3 Mahlzeiten pro Tag eingenommen wurden. Nahm der Patient normalerweise eine andere Anzahl an Mahlzeiten pro Tag ein, so ordnete der Patient nach eigenem Ermessen die höhere Anzahl an Tabletten der größten Mahlzeit zu, und der Prüfarzt dokumentierte auf dem Patientenausweis die Verteilung der PA21-Tabletten auf die Mahlzeiten. Die PA21-Tabletten wurden gekaut. Während der 6 Wochen wurde die tägliche Dosis oral mit den Mahlzeiten eingenommen, ohne dass der Patient, mit Ausnahme der gewohnten Menge, zusätzliches Wasser trank. **Aktive Kontrolle:** Sevelamer (HCl) wurde in Form von Tabletten mit 800 mg Sevelamer (HCl) ausgeteilt. Die Patienten nahmen 4,8 g (d.h. 6 Tabletten) Sevelamer (HCl) pro Tag ein. Es fanden keine Anpassungen der Dosen im Verlauf der Studie statt. Sevelamer (HCl)-Tabletten wurden unzerkaut im Ganzen geschluckt. Während 6 Wochen wurde die tägliche Dosis auf 3 orale Dosen verteilt mit den Mahlzeiten eingenommen, ohne dass der Patient -mit Ausnahme der gewohnten Menge- zusätzliches Wasser trank. Der Prüfarzt dokumentierte die Anzahl an Tabletten, die pro Mahlzeit eingenommen werden sollten, auf dem Patientenausweis. Die Studie bestand aus einer Screening-Phase (bis zu einer Woche), einer Auswasch-Phase über 2 Wochen, einer 6-wöchigen Behandlungsphase und einer 2-wöchigen Auslauf (run-out)-Phase. Die Studienvisiten fanden am Tag der Dialysesitzung eines Patienten statt. Eingeschlossene Patienten wurden einer 2-wöchigen Auswasch-Phase ihres zuvor eingenommenen Phosphatbinders unterzogen. Nach der letzten Dosis der Studienmedikation wurden die Patienten einer 2-wöchigen Auslauf-Phase (run-out) unterzogen, während der sie keine Behandlung mit Phosphatbindern erhielten. Die Auslauf-Phase wurde vorzeitig abgebrochen, wenn die Serumphosphor-Spiegel des Patienten die obere Sicherheitsgrenze von 2,75 mmol/L (8,5 mg/dL) überschritten. Zwei

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Visiten zur Nachbeobachtung (follow-up, FUP) fanden während der Auslauf-Phase statt. Eine Behandlung mit konventionellen Phosphatbindern konnte nach Ermessen des Prüfarztes nach der zweiten Nachbeobachtungsvisite fortgesetzt werden. Da Sucroferric Oxyhydroxide in zwei Studienarmen in nicht zulassungskonformer Dosierung verabreicht wurde, basieren die hier dargestellten Ergebnisse auf nachträglich durchgeführten Auswertungen der zulassungskonformen Dosierungen. Aufgrund der relativ geringen Patientenzahl dieser Phase II Dosisfindungsstudie wurden die drei Behandlungsarme, in denen zulassungskonforme Dosierungen von Sucroferric Oxyhydroxide verabreicht worden waren (entsprechend der randomisierten Therapiegruppe) (7,5 g / Tag, 10,0 g / Tag und 12,5 g / Tag) gepoolt ausgewertet und dargestellt. Während der Screening-Visite wurden die Patienten nach der eingenommenen Medikation während der letzten drei Monate gefragt. Bei jeder folgenden Visite wurde erneut nach eingenommener Begleitmedikation gefragt. Alle Medikamente, incl. Kräutern und anderen nicht-traditionellen Arzneien wurden als Begleitmedikation erfasst. Medikamente, deren Einnahme vor der Randomisierung gestoppt wurden, wurden als vorherige Medikation gelistet. Während der 2 Stunden vor und nach der Einnahme der Studienmedikation durfte keine Begleitmedikation genommen werden. Nicht erlaubt waren die folgenden Medikamente: • Antanzida, die Aluminium oder Magnesium enthalten • Eisenpräparationen (intravenöse Anwendung war bis zum Ende des Screenings erlaubt) • Phosphatbinder (außer der Studienmedikation) • Antibiotika • Antiarrhythmika und anti-epileptische Medikamente, wenn sie für moderate bis schwere Arrhythmien oder Anfälle verschrieben wurden.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primäre Wirksamkeitsendpunkte:</u> • Änderung des Serumphosphor-Spiegels vom Ausgangswert im Vergleich zum Ende der Behandlung Die Serumphosphorspiegel wurden einmal pro Woche überprüft (mit Ausnahme von Woche -1, in der eine zweimalige Bestimmung stattfand). Um sich für eine Behandlung zu eignen, mussten die Patienten am Ende der Auswasch-Phase (Woche -1, zweite Dialysesitzung [D2] oder dritte Dialysesitzung [D3] einer Kalenderwoche), Serumphosphorspiegel >1,78 mmol/L (>5,5 mg/dL) aufweisen. <u>Primäre Sicherheitsendpunkte:</u> • Unerwünschte Ereignisse (UE) (Adverse Events, AEs) • Klinische Sicherheits-Laborparameter (Hämatologie, klinische Chemie, Vitamine, Eisen-Status und Knochenmarker wurden in einem Zentrallabor gemessen, und der pH-Wert des Blutes wurde Vorort bestimmt)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte: • Änderung der Serumphosphor-Spiegel vom Ausgangswert im Vergleich zu jedem Zeitpunkt (mit Ausnahme vom Behandlungsende) • Prozent an Patienten, die separate kontrollierte Serumphosphor-Spiegel nach 1, 2, 3, 4, 5 und 6 Wochen Behandlung erreichten (d.h. ≥1,13 bis ≤1,78 mmol/L [≥3,5 bis ≤5,5 mg/dL]). • Zeit bis zum Erreichen des ersten kontrollierten Serumphosphor-Spiegels • Serumphosphor-Spiegel zu jedem Zeitpunkt • Kalzium-Phosphor-Produkt im Serum zu jedem Zeitpunkt • Änderung des Kalzium-Phosphor-Produkts im Serum vom Ausgangswert bis zu jedem Zeitpunkt • Serum iPTH-Spiegel zu jedem Zeitpunkt • Änderug des iPTH-Spiegels im Serum vom Ausgangswert bis zu jedem Zeitpunkt Sekundäre Sicherheitsendpunkte: • Vitalzeichen (Blutdruck, Herzfrequenz, Temperatur) und Körpergewicht • Körperliche Untersuchung • Standardmäßiges 12-Kanal-Elektrokardiogramm Endpunkte zur Bewertung der Wirksamkeit Wirksamkeit • Mortalität o Gesamtmortalität • Morbidität o Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis • Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis (event) • Patienten mit kardialen Störungen (disorder) • Patienten mit vaskulären Störungen (disorder) o Patienten mit Störungen des Nervensystems o Patienten mit symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Fraktur o Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie (PT, FAS, SAF) o Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie (Laborwerte, FAS, SAF) o Patienten mit anhaltender Hyperkalzämie (FAS, SAF) o Patienten mit hyperkalzämischer Krise (FAS, SAF) • Compliance (70-120 %, 80-120 %)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Veränderungen im Serumphosphatspiegel • Veränderungen im Serumkalziumspiegel • Patienten mit Hospitalisierung • Lebensqualität o Gesundheitsbezogene Lebensqualität: SF-36 • Summe der physischen Komponenten (PCS) • Summe der mentalen Komponenten (MSC) o Tablettenlast ("pill burden") <u>Sicherheit</u> • Patienten mit unerwünschtem Ereignis (UE) • Patienten mit schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis (SUE) • Patienten mit Therapieabbruch wegen UE • Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad o Milde UE o Moderate UE o Schwere UE • Patienten mit metabolischer Azidose • Patienten mit Hyperphosphatämie (PT) • Patienten mit Hyperphosphatämie (Laborwerte) • Patienten mit anhaltender Hyperphosphatämie • Patienten mit Hypophosphatämie (PT) • Patienten mit Hypophosphatämie (Laborwerte) • Patienten mit anhaltender Hypophosphatämie • Patienten mit Hypokalzämie (PT) • Patienten mit Hypokalzämie (Laborwerte) • Patienten mit Hyperparathyreoidismus (PT) • Patienten mit Hyperparathyreoidismus (Laborwerte) • Patienten mit Diarrhö getrennt nach Schweregrad o Milde Diarrhö o Moderate Diarrhö o Schwere Diarrhö • Patienten mit gastrointestinalen Störungen o Übelkeit

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Übelkeit (SUE) ○ Erbrechen ○ Erbrechen (SUE) ○ Verringerter Appetit ○ Verringerter Appetit (SUE) ○ Obstipation ○ Obstipation (SUE) ○ Patienten mit gastrointestinalen Störungen (SUE) • Patienten mit gastrointestinalen Blutungen • Patienten mit Hyperkaliämie • Patienten mit Anämie ○ Patienten mit Anämie ○ Patienten mit Anämie (SUE)

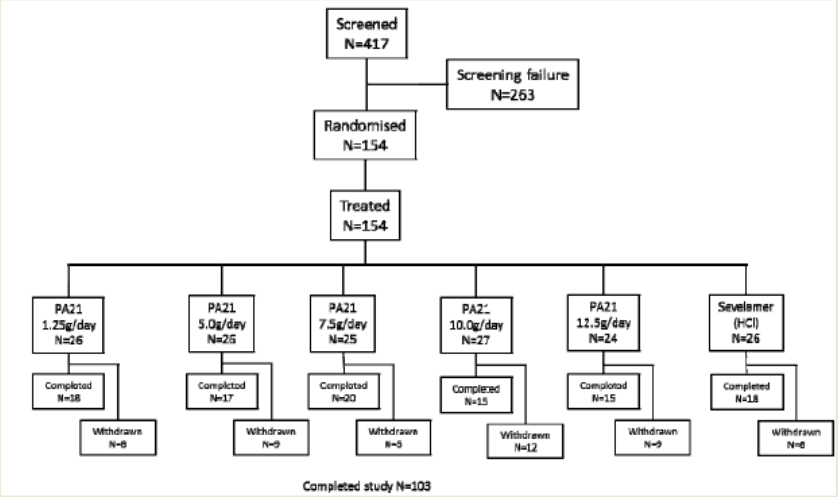
Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	**Bestimmung der Stichprobengröße** Eine Stichprobengröße von 19 Patienten pro Gruppe, mit mindestens einer Wirksamkeitsmessung nach Erfassung des Ausgangswerts, wurde bei einem $\alpha = 0,05$ und einer 90%-igen Teststärke unter Verwendung eines 2-seitigen Einstichproben t-Tests als ausreichend bewertet, um eine Änderung des Serumphosphors von 2 mg/dL (0,65 mmol/L) aufzudecken. Eine SD von 2,5 mg/dL wurde angenommen. Die Analyse der Behandlungsdosen erfolgte hierarchisch von der höchsten bis zur niedrigsten Dosis. Geplant war die Randomisierung von bis zu 132 Patienten (etwa 22 in jeder Behandlungsgruppe), um etwa 114 auswertbare Patienten zu erhalten (19 pro Behandlungsgruppe), d.h. Patienten, die mindestens eine Wirksamkeitsbewertung nach Erfassung des Ausgangswertes aufwiesen. Diese Zahlen basieren auf der Annahme, dass etwa 14 % der Patienten die Studie nach der Randomisierung abbrechen würden, ohne dass mindestens eine Wirksamkeitsbewertung nach Erfassung des Ausgangswertes stattfand. Die Rekrutierung von Patienten für die Auswasch-Phase wurde bis zum Erreichen der notwendigen Anzahl an auswertbaren Patienten fortgesetzt. Es wurden keine Patienten ersetzt. Insgesamt wurden 154 Patienten randomisiert, behandelt und dem SS zugeteilt. Das FAS bestand aus 150 Patienten und das PPS aus 120 Patienten.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Patienten wurden ausgeschlossen, wenn ihre Serumphosphorspiegel zu irgendeinem Zeitpunkt ab 2 Wochen nach Behandlungsbeginn die obere Sicherheitsgrenze von 2,75 mmol/L (8,5 mg/dL) überschritten oder die untere Sicherheitsgrenze von 1,13 mmol/L (3,5 mg/dL) zu irgendeinem Zeitpunkt nach Behandlungsbeginn unterschritten hatten. Patienten wurden ebenfalls ausgeschlossen, wenn ihre Serumkalziumspiegel die obere Sicherheitsgrenze von 2,5 mmol/L (10 mg/dL) zu irgendeinem Zeitpunkt nach der Auswasch-Periode überschritten. Laut CSR wurden keine Interimanalysen geplant oder durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Patienten, die für eine Behandlung geeignet waren, wurden in Woche 1, erste Dialysesitzung (D1), mit Hilfe des Interactive Voice Response System (IVRS) - eines zentralen Randomisierungsverfahrens - randomisiert und in 1 der 6 Behandlungsgruppen im Verhältnis 1:1:1:1:1:1 eingeteilt. Geplant war, dass jede Behandlungsgruppe aus bis zu 22 Patienten bestehen würde. 5 Behandlungsgruppen erhielten PA21 und 1 Behandlungsgruppe erhielt Sevelamer (HCl).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Im Rahmen der Randomisierung wurde nach geographischer Region, d.h. Europa versus USA, stratifiziert.
9	Randomisierung,	Nach Abgabe einer schriftlichen Einwilligungserklärung wurden die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	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	Patienten anhand der Ein- und Ausschlusskriterien beurteilt. Unter Verwendung einer prädefinierten Randomisierungsliste wurden die Patienten in ihre Behandlungsgruppen durch eine zentrale Randomisierung mit Hilfe des IVRS eingeteilt.
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?	Unter Verwendung einer prädefinierten Randomisierungsliste wurden die Patienten in ihre Behandlungsgruppen durch eine zentrale Randomisierung mit Hilfe des IVRS eingeteilt. Die Randomisierung der Patienten fand in Woche 1, D1 statt, nachdem deren Eignung für die Studienbehandlung bestätigt worden war. Die Patienten wurden in einem offenen Design im Verhältnis 1:1:1:1:1:1 in PA21 1,25 g, 5,0 g, 7,5 g, 10,0 g oder 12,5 g oder Sevelamer (HCl) randomisiert. Patienten, welche die Studie vor der Randomisierung ohne erfolgreichen Abschss aller Screening-Untersuchungen aus irgendeinem Grund abbrachen oder ausgeschlossen wurden, wurden als Screening-Ausfälle betrachtet, diese Information wurde im CRF dokumentiert. Patienten, die nach der Randomisierung ausschieden, wurden nicht ersetzt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Diese Studie wurde in parallelen Gruppen über eine zentrale Randomisierung durchgeführt, um Selektionsverzerrungen zu vermeiden. Aufgrund von Schwierigkeiten bei der Verblindung der Studienmedikation, wurde ein offenes Design angewendet. Ferner gab es Unterschiede bei der Verabreichungsform der 2 Studienmedikationen: PA21-Tabletten wurden gekaut und dann geschluckt, während Sevelamer (HCl)-Tabletten unzerkaut im Ganzen geschluckt wurden. Wie aufgrund des Eisengehalts erwartet, verfärbt sich der Stuhl durch PA21, nicht jedoch bei Sevelamer (HCl). Das offene Design beeinflusste dennoch nicht den primären Wirksamkeitsendpunkt des Serumphosphors, da dieser ein objektiver Laborparameter ist, der in einem Zentrallabor analysiert wurde. Es wurde zudem eine Sevelamer (HCl)-Gruppe hinzugefügt, um die Sensitivität der Probe zu bewerten und um eine aktive Kontrollgruppe zum Vergleich von Wirksamkeit und Verträglichkeit bereitzustellen.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend, da offene Studie.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Analysensets:</u> Insgesamt wurden 154 Patienten randomisiert, behandelt und dem Sasfetyset (SS) zugeteilt. Das Full Analysis Set (FAS) bestand aus 150 Patienten und das Per-Protocol Set (PPS) aus 120 Patienten.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Da Sucroferric Oxyhydroxide in zwei Studienarmen in nicht zulassungskonformer Dosierung verabreicht wurde, basieren die hier dargestellten Ergebnisse auf nachträglich durchgeführten Auswertungen der zulassungskonformen Dosierungen. Aufgrund der relativ geringen Patientenzahl dieser Phase II Dosisfindungsstudie wurden die drei Behandlungsarme, in denen zulassungskonforme Dosierungen von Sucroferric Oxyhydroxide verabreicht worden waren (entsprechend der randomisierten Therapiegruppe) (7,5 g / Tag, 10,0 g / Tag und 12,5 g / Tag; gesamt N unter Sucroferric Oxyhydroxide = 98) gepoolt ausgewertet und dargestellt. <u>Wirksamkeitsanalysen:</u> Die Wirksamkeitsanalysen wurden anhand des FAS durchgeführt, d.h. mit randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und bei denen mindestens eine Wirksamkeitsbewertung nach Erfassung des Ausgangswertes durchgeführt worden war, und mit dem PPS, d.h. jenen Patienten des FAS ohne größere Protokollverletzungen. Die Änderung der Serumphosphor-Spiegel vom Ausgangswert am Behandlungsende wurde mittels eines Einstichproben t-Tests innerhalb jeder Behandlungsgruppe analysiert. Um das Gesamtniveau von α zu bewahren, wurde ein hierarchisches Testverfahren angewendet, bei dem bei der höchsten PA21-Dosis (12,5 g/Tag) mit dem Test begonnen wurde und bis zur niedrigsten Dosis (1,25 g/Tag) getestet wurde oder bis das erste Überschreiten des p-Werts von 0,05 beobachtet wurde. Die Vergleiche der Änderungen der Serumphosphor-Spiegel gegenüber dem Ausgangswert von den höheren PA21-Dosen bis hin zur niedrigsten PA21-Dosis (1,25 g/Tag), wurden mittels einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit dem Ausgangs-Serumphosphor-Spiegel als Kovariable und einer Anpassung für multiple Vergleiche (Dunnett) durchgeführt. Der Anteil an Patienten mit kontrollierten Serumphosphor-Spiegeln (d.h. ≥1,13 bis ≤1,78 mmol/L [≥3,5 bis ≤5,5 mg/dL]) in den 5 PA21-Gruppen wurden hinsichtlich eines Effekts durch zunehmende Dosen, unter Verwendung eines 2-seitigen Cochran-Armitage-Tests mit einem Signifikanzniveau von 5 % getestet. Die PA21-Dosis-Gruppen wurden zusätzlich paarweise mittels eines Chi2-Tests (2-seitig, 5 % Signifikanzniveau) mit der niedrigsten PA21-Dosis-Gruppe verglichen. Diese Analysen wurden nach 1, 2, 3, 4, 5 und 6 Behandlungswochen separat durchgeführt. Zudem wurden 95%-ige Konfidenzintervalle für die Prozentanteile an Patienten mit kontrollierten Serumphosphor-Spiegeln innerhalb jeder Gruppe und ebenfalls für die Unterschiede zwischen den höheren PA21-Dosen und der niedrigsten PA21-Dosis berechnet. Kaplan-Meier-Schätzungen wurden für den Zeitraum bis zum Erreichen des ersten kontrollierten Serumphosphor-Spiegels bereitgestellt. Log-rank-Tests wurden für die paarweisen Vergleiche der verschiedenen PA21-Dosen mit der niedrigsten PA21-Dosis durchgeführt. Weitere Wirksamkeitsvariablen wurden je Behandlungsgruppe mittels tabellarischer deskriptiver Statistiken der gemessenen Werte und der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		absoluten Änderungen vom Ausgangswert zusammengefasst. Sicherheitsanalysen: Die Sicherheitsanalysen wurden mit dem SS, d.h. mit Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, durchgeführt. Zusammenfassungen der Sicherheitsdaten wurden pro Behandlungsgruppe und ebenfalls für die gepoolte PA21-Grupppe bereitgestellt. Behandlungs-bedingte unerwünschte Ereignisse (Treatment-emergent AEs, TEAEs) wurden in Häufigkeitstabellen zusammengefasst. Die Ergebnisse körperlicher Untersuchungen wurden in einer Häufigkeitstabelle dargestellt. Vitalzeichen und kontinuierliche Sicherheits-Labormessungen wurden tabellarisch mittels zusammenfassender Statistiken für die gemessenen Werte und für die Änderungen vom Ausgangswert dargestellt. Zudem wurden Shift-Tabellen bezüglich der normalen Zielbereiche für die Sicherheits-Laborvariablen bereitgestellt. Kategorisierte Sicherheits-Laborvariablen wurden in Häufigkeitstabellen zusammengefasst. Statistische und Analytische Pläne: Die statistischen Methoden sind im statistischen Analyse-Plan (Statistical Analysis Plan, SAP) dargestellt, der am 22. Juli 2009 -vor Datenbankschluss am 13. November 2009- finalisiert wurde. Nach der Finalisierung des SAP wurden die geplanten Analysen abgeändert. Die Abweichungen vom finalen Analyseplan werden in Abschnitt 9.8.2 dieses CSR beschrieben. Nach Aufdeckung von Programmierungsproblemen in der ursprünglichen Analyse wurde ein zusätzliches Dokument (SAP Addendum) erstellt, welches alle identifizierten Aspekte auflistet und die zur Lösung ergriffenen Maßnahmen beschreibt. Die Datenbank wurde während der Re-Analyse nicht wieder geöffnet. Während der Re-Analyse wurden keine Daten verändert. Eine tabellarische Auflistung aller Änderungen befindet sich im Appendix 16.1.9. Wenn in den folgenden Abschnitten nicht anders angegeben, so waren die statistischen Tests 2-seitig, das Signifikanzniveau lag bei 5% und die Konfidenzintervalle (Confidence Intervals, CIs) wurden mit einem Niveau von 95 % berechnet. Anpassungen bezüglich der Multiplizität wurden nur bei bestimmten Abläufen durchgeführt, wie in Abschnitt 9.7.1.5 erläutert. Alle p-Werte größer oder gleich 0,001, wurden im Allgemeinen mit 3 Dezimalstellen dargestellt, wobei p-Werte unter 0,001 als „<0,001“ angegeben wurden. Statistische Zusammenfassungen wurden für kontinuierliche Variablen und Häufigkeitstabellen für diskrete Variablen auf gleiche Weise erstellt, wie in Abschnitt 9.7.1.3 beschrieben. Wenn in den folgenden Abschnitten nicht anders angegeben, so basierte die Analyse auf beobachteten Fällen, d.h. es war kein Ersatz fehlender Werte geplant. Falls zutreffend, wird die Handhabung unvollständiger oder fehlender Daten jeweils in den folgenden Abschnitten erläutert. Übersichten wurden nach Visite für nominale Visiten erstellt, d.h. die erneute Zuordnung klinischer Daten zu Perioden basierend auf den tatsächlichen Daten wurde nicht durchgeführt. Ferner war weder eine Zwischenanalyse geplant noch wurde eine durchgeführt. Zusätzliche Auswertungenfür dieses AMNOG Dossier:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Methoden und Definitionen wurden nach dem PA-CL-03A Studienprotokoll / Statistischen Analyseplan ausgerichtet. Die Sets, welche für die Analysen verwendet wurden, waren definiert als: • Safety Set (SS): Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten wurden in die Analyse eingeschlossen. • Full Analysis Set (FAS): Das FAS besteht aus Patienten, die den folgenden Kriterien entsprachen: - Randomisierung - Erhalt von mind. einer Dosis der Studienmedikation - Vorhandensein von mind. einer post-Baseline Erhebung Die Patienten in dieser Gruppen wurden anhand der ihnen zugeteilten Behandlung analysiert. • Teilpopulation A2 (war im Studienprotokoll nicht vorgesehen/definiert) Die Teilpopulation A2 (sowohl für das Safety-, als auch das Full Analysis Set) umfasste alle Patienten, die einen Kalziumspiegel (Total calcium) von $\geq$ 2,54 mmol/L und/oder ein Kalzium x Phosphat-Produkt $\geq$ 4,5 $mmol^2/L^2$ bei der Baselinemessung hatten. Für die Auswertung im Dossier wurde auf Verlangen des G-BA eine zusätzliche Subgruppe mit Begleitmedikation ausgewertet, die im Studienprotokoll nicht vorgesehen war. Die Subgruppe „Begleitmedikation“ umfasste alle Patienten, die eine der folgenden Begleitmedikationen während irgendeines Zeitpunktes der Studie einnahm: • Kalzium-Homöostase Medikamente • Mineralstoffe (Leukovit ausgeschlossen) • Vitamin D und Analoga • Cinacalcet • Kalzium Acetat und Kalzium Polystyren Sulfonate

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td>12b</td><td>Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen</td><td>Es wurden laut CSR keine Subgruppenalaysen geplant oder durchgeführt.</td></tr>
<tr><td colspan="3">Resultate</td></tr>
<tr><td>13</td><td>Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)</td><td> 

Zur besserern Lesbarkeit wurde die Abbildung zum Patientenfluss im Anschluss an diese Tabelle noch einmal aufgeführt.</td></tr>
<tr><td>13a</td><td>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</td><td>Table 11 Number of Subjects Randomised, Treated, Withdrawn and Completed (All Subjects Randomised)
<table>
<tr><th rowspan="2">Reason</th><th colspan="5">PA21</th><th rowspan="2">Sevelamer (HCl) (N=26) n (%)</th><th rowspan="2">Overall (N=154) n (%)</th></tr>
<tr><th>1.25 g/Day (N=26) n (%)</th><th>5.0 g/Day (N=26) n (%)</th><th>7.5 g/Day (N=25) n (%)</th><th>10.0 g/Day (N=27) n (%)</th><th>12.5 g/Day (N=24) n (%)</th></tr>
<tr><td>Subjects randomised</td><td>26 (100.0%)</td><td>26 (100.0%)</td><td>25 (100.0%)</td><td>27 (100.0%)</td><td>24 (100.0%)</td><td>26 (100.0%)</td><td>154 (100.0%)</td></tr>
<tr><td>Subjects randomised but not treated</td><td>0 (0.0%)</td><td>0 (0.0%)</td><td>0 (0.0%)</td><td>0 (0.0%)</td><td>0 (0.0%)</td><td>0 (0.0%)</td><td>0 (0.0%)</td></tr>
<tr><td>Subjects treated</td><td>26 (100.0%)</td><td>26 (100.0%)</td><td>25 (100.0%)</td><td>27 (100.0%)</td><td>24 (100.0%)</td><td>26 (100.0%)</td><td>154 (100.0%)</td></tr>
<tr><td>Subjects who withdrew</td><td>8 (30.8%)</td><td>9 (34.6%)</td><td>5 (20.0%)</td><td>12 (44.4%)</td><td>9 (37.5%)</td><td>8 (30.8%)</td><td>51 (33.1%)</td></tr>
<tr><td>Subjects completed[1]</td><td>18 (69.2%)</td><td>17 (65.4%)</td><td>20 (80.0%)</td><td>15 (55.6%)</td><td>15 (62.5%)</td><td>18 (69.2%)</td><td>103 (66.9%)</td></tr>
</table>
1. Number of subjects completed the study based on the end of study CRF.
Notes: Number of subjects screened = 417. Number of subjects who failed screening = 263.
Source: Section 14.1, Table 1.2.1.
Zur besserern Lesbarkeit wurde die Abbildung zur Anzahl der Studienteilnehmer im Anschluss an diese Tabelle noch einmal aufgeführt.
11.1 Data Sets Analysed
The data sets analysed for safety and efficacy (i.e., the SS, FAS and PPS) are summarised in Table 14. The subjects were allocated to the analysis sets based on the definitions in Section 9.7.1.1.
Table 14 Analysis Populations (All Subjects Randomised)
<table>
<tr><th></th><th colspan="5">PA21</th><th rowspan="2">Sevelamer (HCl) (N=26) n (%)</th><th rowspan="2">Overall (N=154) n (%)</th></tr>
<tr><th>1.25 g/Day (N=26) n (%)</th><th>5.0 g/Day (N=26) n (%)</th><th>7.5 g/Day (N=25) n (%)</th><th>10.0 g/Day (N=27) n (%)</th><th>12.5 g/Day (N=24) n (%)</th></tr>
<tr><td>SS</td><td>26 (100%)</td><td>26 (100%)</td><td>25 (100%)</td><td>27 (100%)</td><td>24 (100%)</td><td>26 (100%)</td><td>154 (100%)</td></tr>
<tr><td>FAS</td><td>26 (100%)</td><td>26 (100%)</td><td>25 (100%)</td><td>25 (92.6%)</td><td>24 (100%)</td><td>24 (92.3%)</td><td>150 (97.4%)</td></tr>
<tr><td>PPS</td><td>18 (69.2%)</td><td>21 (80.8%)</td><td>22 (88.0%)</td><td>20 (74.1%)</td><td>19 (79.2%)</td><td>20 (76.9%)</td><td>120 (77.9%)</td></tr>
</table>
Notes: Percentages are based on all randomised subjects.
Source: Section 14.1, Table 1.6.1.</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td>13b</td><td>Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen</td><td>
Table 12 Summary of Primary Reasons for Study Discontinuation (All Subjects Randomised)
<table>
<tr><th rowspan="2">Reason</th><th colspan="6">PA21</th><th rowspan="2">Sevelamer (HCl) (N=26) n (%)</th></tr>
<tr><th>1.25 g/Day (N=26) n (%)</th><th>5.0 g/Day (N=26) n (%)</th><th>7.5 g/Day (N=25) n (%)</th><th>10.0 g/Day (N=27) n (%)</th><th>12.5 g/Day (N=24) n (%)</th><th>Total PA21 (N=128) n (%)</th></tr>
<tr><td>Prohibited medication</td><td>0 (0.0%)</td><td>0 (0.0%)</td><td>0 (0.0%)</td><td>0 (0.0%)</td><td>0 (0.0%)</td><td>0 (0.0%)</td><td>2 (7.7%)</td></tr>
<tr><td>Serum phosphorus below safety limit</td><td>1 (3.8%)</td><td>3 (11.5%)</td><td>3 (12.0%)</td><td>7 (25.9%)</td><td>6 (25.0%)</td><td>20 (15.6%)</td><td>1 (3.8%)</td></tr>
<tr><td>Serum phosphorus level above upper safety limit any time as of 2 weeks after start of treatment</td><td>4 (15.4%)</td><td>2 (7.7%)</td><td>0 (0.0%)</td><td>2 (7.4%)</td><td>0 (0.0%)</td><td>8 (6.3%)</td><td>2 (7.7%)</td></tr>
<tr><td>Serum calcium above safety limit</td><td>2 (7.7%)</td><td>2 (7.7%)</td><td>0 (0.0%)</td><td>0 (0.0%)</td><td>0 (0.0%)</td><td>4 (3.1%)</td><td>0 (0.0%)</td></tr>
<tr><td>Protocol violation</td><td>0 (0.0%)</td><td>1 (3.8%)</td><td>0 (0.0%)</td><td>0 (0.0%)</td><td>0 (0.0%)</td><td>1 (0.8%)</td><td>0 (0.0%)</td></tr>
<tr><td>Adverse event</td><td>0 (0.0%)</td><td>0 (0.0%)</td><td>0 (0.0%)</td><td>1 (3.7%)</td><td>1 (4.2%)</td><td>2 (1.6%)</td><td>2 (7.7%)</td></tr>
<tr><td>Withdrawal by subject</td><td>1 (3.8%)</td><td>0 (0.0%)</td><td>1 (4.0%)</td><td>2 (7.4%)</td><td>1 (4.2%)</td><td>5 (3.9%)</td><td>0 (0.0%)</td></tr>
<tr><td>Intercurrent illness, condition, or procedural complication</td><td>0 (0.0%)</td><td>0 (0.0%)</td><td>0 (0.0%)</td><td>0 (0.0%)</td><td>0 (0.0%)</td><td>0 (0.0%)</td><td>0 (0.0%)</td></tr>
<tr><td>Best interest of the subject (Investigator/study physician opinion)</td><td>0 (0.0%)</td><td>0 (0.0%)</td><td>0 (0.0%)</td><td>0 (0.0%)</td><td>0 (0.0%)</td><td>0 (0.0%)</td><td>0 (0.0%)</td></tr>
<tr><td>Death</td><td>0 (0.0%)</td><td>1 (3.8%)</td><td>0 (0.0%)</td><td>0 (0.0%)</td><td>0 (0.0%)</td><td>1 (0.8%)</td><td>0 (0.0%)</td></tr>
<tr><td>Other</td><td>0 (0.0%)</td><td>0 (0.0%)</td><td>1 (4.0%)</td><td>0 (0.0%)</td><td>1 (4.2%)</td><td>2 (1.6%)</td><td>1 (3.8%)</td></tr>
</table>
Notes: Multiple reasons per subject are possible but only the primary reasons are summarised.
Source: Section 14.1, Table 1.4.1.

Zur besserern Lesbarkeit wurde die Abbildung zur Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung im Anschluss an diese Tabelle noch einmal aufgeführt.</td></tr>
<tr><td>14</td><td>Aufnahme / Rekrutierung</td><td></td></tr>
<tr><td>14a</td><td>Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung</td><td>Der erste Patient wurde am 28. Januar 2009 in die Studie eingeschlossen und der letzte Patient schloss die Studie am 13. Oktober 2009 ab.</td></tr>
<tr><td>14b</td><td>Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde</td><td>Die Studie wurde beendet, wie geplant.</td></tr>
<tr><td colspan="3">a: nach CONSORT 2010.</td></tr>
</table>

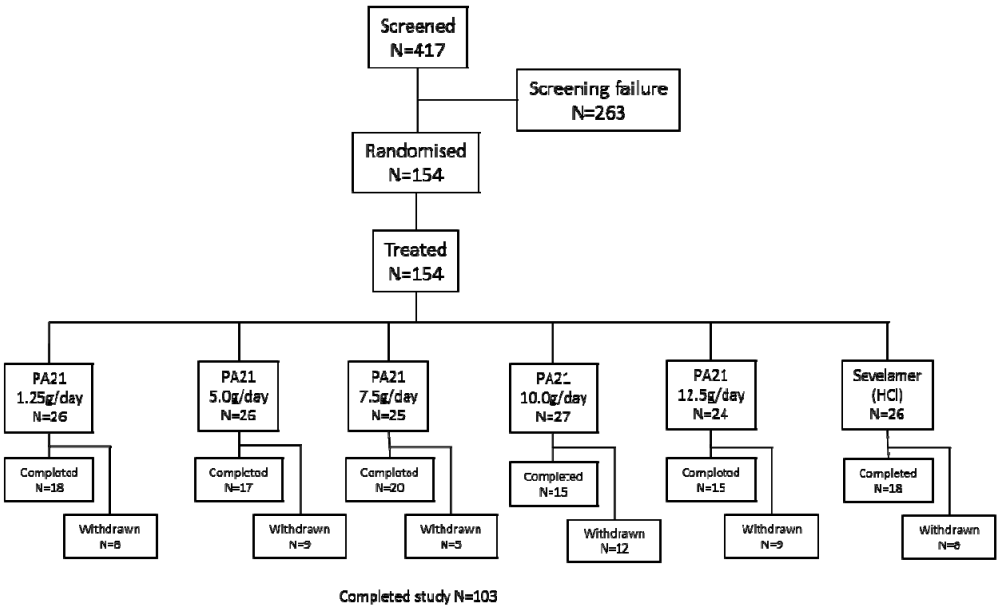


Abbildung 9: Patientenfluss in der PA-CL-03A-Studie

Table 12 Summary of Primary Reasons for Study Discontinuation (All Subjects Randomised)

Reason	PA21						Sevelamer (HCl) (N=26) n (%)
	1.25 g/Day (N=26) n (%)	5.0 g/Day (N=26) n (%)	7.5 g/Day (N=25) n (%)	10.0 g/Day (N=27) n (%)	12.5 g/Day (N=24) n (%)	Total PA21 (N=128) n (%)	
Prohibited medication	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (7.7%)
Serum phosphorus below safety limit	1 (3.8%)	3 (11.5%)	3 (12.0%)	7 (25.9%)	6 (25.0%)	20 (15.6%)	1 (3.8%)
Serum phosphorus level above upper safety limit any time as of 2 weeks after start of treatment	4 (15.4%)	2 (7.7%)	0 (0.0%)	2 (7.4%)	0 (0.0%)	8 (6.3%)	2 (7.7%)
Serum calcium above safety limit	2 (7.7%)	2 (7.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (3.1%)	0 (0.0%)
Protocol violation	0 (0.0%)	1 (3.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)
Adverse event	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.7%)	1 (4.2%)	2 (1.6%)	2 (7.7%)
Withdrawal by subject	1 (3.8%)	0 (0.0%)	1 (4.0%)	2 (7.4%)	1 (4.2%)	5 (3.9%)	0 (0.0%)
Intercurrent illness, condition, or procedural complication	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Best interest of the subject (Investigator/study physician opinion)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Death	0 (0.0%)	1 (3.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)
Other	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)	2 (1.6%)	1 (3.8%)

Notes: Multiple reasons per subject are possible but only the primary reasons are summarised.
Source: Section 14.1, Table 1.4.1.

Abbildung 10: Zusammenfassung der Hauptgründe für Studienabbruch (Studie PA-CL-03A)

Table 11 Number of Subjects Randomised, Treated, Withdrawn and Completed (All Subjects Randomised)

Reason	PA21					Sevelamer (HCl) (N=26) n (%)	Overall (N=154) n (%)
	1.25 g/Day (N=26) n (%)	5.0 g/Day (N=26) n (%)	7.5 g/Day (N=25) n (%)	10.0 g/Day (N=27) n (%)	12.5 g/Day (N=24) n (%)		
Subjects randomised	26 (100.0%)	26 (100.0%)	25 (100.0%)	27 (100.0%)	24 (100.0%)	26 (100.0%)	154 (100.0%)
Subjects randomised but not treated	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Subjects treated	26 (100.0%)	26 (100.0%)	25 (100.0%)	27 (100.0%)	24 (100.0%)	26 (100.0%)	154 (100.0%)
Subjects who withdrew	8 (30.8%)	9 (34.6%)	5 (20.0%)	12 (44.4%)	9 (37.5%)	8 (30.8%)	51 (33.1%)
Subjects completed[1]	18 (69.2%)	17 (65.4%)	20 (80.0%)	15 (55.6%)	15 (62.5%)	18 (69.2%)	103 (66.9%)

1 Number of subjects completed the study based on the end of study CRF.
Notes: Number of subjects screened = 417. Number of subjects who failed screening = 263.
Source: Section 14.1, Table 1.2.1.

Abbildung 11: Anzahl der randomisierten Patienten inklusive Angabe der Anzahl der behandelten Patienten und Studienabbrechern der Studie PA-CL-03A

Tabelle 4-496 (Anhang): Erhebungszeitpunkte für die einzelnen Befunde während des Verlaufs der PA-CL-03A-Studie; Tabelle 7 aus CSR PA-CL-03A

	SV[1)]	**Auswaschphase**			**Behandlungszeit**								**FUP[2)]**
Woche	**-3**	**-2**	**-1**		**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9[2)]**
Dialyse No in der Kalender-woche		**D1**	**D2**	**D3**	**D1[3)]**	**D1**	**D1**	**D1**	**D1**	**D1**	**D1**	**D1**	**D1**
Ein-verständnis-erklärung	X												
Ein-/ Ausschluss-kriterien[4)]	X			X	X								
Medizinische Anamnese inkl. Demographie, vorherige Medikation	X												
Physische Untersuchung (inkl. Gewicht)	X												X
Vitalzeichen (HR, BP, Temperatur)	X[6)]			X	X[6)]	X	X	X[6)]	X	X	X	X	X[6)]
Standard 12- Kanal EKG	X				X			X					X
Hämatologie und Koagulations-parameter, Eisen Status, Klinische Chemie, Blut pH, Vitamine (Tabelle 8 CSR)	X				X			X					X
Serologie: HCV RNA	X												

	SV[1]	Auswaschphase			Behandlungszeit								FUP[2]
Woche	**-3**	**-2**	**-1**		**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9[2]**
Dialyse No in der Kalender-woche		**D1**	**D2**	**D3**	**D1[3]**	**D1**	**D1**	**D1**	**D1**	**D1**	**D1**	**D1**	**D1**
und HBsAg													
Serumphosphor	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
iPTH, Kalzium	X	X[8]	X[8]	X[8]	X	X	X	X	X	X	X		X
Knochenmarker					X						X		X
Anruf bei IVRS	X				X								X
Zuweisung der Patienten ID Karte	X				(X)[9]								
Ende Einnahme vorheriger Phosphatbinder		X											
Randomisierung					X								
Verabreichung der Studien-medikation					X		X		X				
Patient nimmt die Studienmedikation täglich ein[10]	--------Ende						Start----------						----------
Returned tablet count							X		X		X		
Schwangerschafts-test	X												
Kontrolle der Veränderung von Ernährungsgewohnhe					X	X	X	X	X	X	X		X

	SV[1)]	Auswaschphase			Behandlungszeit							FUP[(2)]
Woche	**-3**	**-2**	**-1**		**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9[(2)]**
Dialyse No in der Kalender-woche		**D1**	**D2**	**D3**	**D1[(3)]**	**D1**	**D1**	**D1**	**D1**	**D1**	**D1**	**D1**	**D1**
iten													
UE/SUE Monitoring	Neue AEs wurden bis zur zweiten Nachbeobachtungsvisite (dieser Studie) aufgenommen. Alle Behandlungs-bedingten AEs (d.h. alle AEs, die nach Einschätzung des Prüfarztes möglicherweise, wahrscheinlich oder sicher mit der Studienbehandlung in Zusammenhang standen) wurden bis zu deren Abklingen oder Stabilisierung nachverfolgt, anderenfalls - falls ein Patient nicht auffindbar war (lost to follow-up)- konnte dieser nicht kontaktiert werden. Die Dokumentation mit der Begründung, weshalb ein AE als möglicherweise, wahrscheinlich oder sicher als Arzneimittel-bezogen bewertet wurde, wurde vom Prüfarzt zur Verfügung gestellt. AEs, welche nicht mit der Studienmedikation in Zusammenhang standen, wurden nach der zweiten Nachbeobachtungsvisite (dieser Studie) nicht mehr nachbeobachtet. Neue SAEs wurden bis hin zur zweiten Nachbeobachtungsvisite (dieser Studie) aufgezeichnet. Alle SAEs, unabhängig vom Zusammenhang mit dem Arzneimittel, wurden bis hin zum Tod, ihrem Abklingen oder Stabilisierung nachverfolgt, anderenfalls - falls ein Patient nicht auffindbar war (lost to follow-up) - konnte dieser nicht kontaktiert werden. Falls ein SAE als ein nicht-schweres AE bewertet und nicht als Arzneimittel-bedingt angesehen wurde, dann erfolgte die Nachbeobachtung bis zur zweiten Nachbeobachtungsvisite (dieser Studie). Jedoch stellte der Prüfarzt die Dokumentation zum Hintergrund der Bewertung dar, wennein SAE sich in ein nicht-schweres AE veränderte.											
Begleit-medikation	Ab dem Screening (Unterzeichnung der Einwilligungserklärung) und während der Studie											

1. Die Screeningvisite fand bis zu 7 Tage vor Beginn der Auswasch-Phase statt. Labordaten standen bei Visite D3, Woche -1 zur Verfügung und dienten zur Überprüfung, ob alle Labor-betreffenden Einschlusskriterien erfüllt waren. Wie in Abschnitt 9.3.2 beschrieben, konnten die Patienten bei Vorliegen eines positiven Schwangerschaftstests, wenn sie eine aktive Infektion hatten oder Antibiotika einnahmen einmal erneut bzgl. der Studienteilnahme überprüft werden. Patienten, bei denen ein erneutes Screening erforderlich war, wurden aus der Studie ausgeschlossen und erneut angemeldet.

2. Die Nachbeobachtungsvisiten fanden jeweils nach 1 und 2 Wochen nach der letzten Einnahme der Studienmedikation statt. Überschritt der Serumphosphor-Spiegel eines Patienten die obere Sicherheitsgrenze von 2,75 mmol/L (8,5 mg/dL) während der Auslaufphase (run-out), so wurde diese abgebrochen und die zweite Nachbeobachtungsvisite fand dann während der nächsten geplanten Dialysesitzung statt.

3. Visite D1 in Woche 1 war die Ausgangs (Baseline)-Visite.

4. Einschluss-/ Ausschlusskriterien wurden am Ende der Auswasch-Phase (Woche -1, D3) und unmittelbar vor der Randomisierung erneut geprüft, um die Erfüllung der Einschlusskriterien nochmals zu verifizieren.

5. Die demographischen Daten umfassten Geschlecht, Alter, Rasse und Körpergröße.

6. Daten zu Vitalzeichen (Körpertemperatur, Blutdruck (BP), Herzfrequenz (HR)) und das Körpergewicht wurden zu diesen Visiten erhoben.

7. Patienten wurden ausgeschlossen, wenn ihre Serumphosphor-Spiegel die obere Sicherheitsgrenze von 2,75 mmol/L (8,5 mg/dL) zu irgendeinem Zeitpunkt ab 2 Wochen nach Behandlungsbeginn überschritten oder die untere Sicherheitsgrenze von 1,13 mmol/L (3,5 mg/dL) zu irgendeinem Zeitpunkt während der Behandlungsphase unterschritten.

8. Nur Kalzium.

9. Nahmen die Patienten normalerweise keine 3 Mahlzeiten am Tag ein, so ordneten die Patienten - nach eigenem Ermessen - die höhere tägliche Dosis der Hauptmahlzeit zu und der Prüfarzt notierte auf dem Patientenausweis die Verteilung der Tabletten auf die Mahlzeiten.

	SV[1)]	Auswaschphase			Behandlungszeit							FUP[(2)]
Woche	**-3**	**-2**	**-1**		**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9[(2)]**
Dialyse No in der Kalender-woche		**D1**	**D2**	**D3**	**D1[(3)]**	**D1**	**D1**	**D1**	**D1**	**D1**	**D1**	**D1**	**D1**

10. Die Studienmedikation wurde ab der ersten Mahlzeit nach Visite D1 in Woche 1 (als die Studienmedikation erstmalig ausgeteilt wurde) bis hin zur letzten Mahlzeit vor Visite D1 in Woche 7 eingenommen. Die Anzahl an Tabletten wurde an diesen 2 Tagen an die Anzahl Mahlzeiten angepasst, die der Patient normalerweise einnahm.

11. Der Patient beendete am letzten Tag der Woche vor Beginn der Auslaufphase die Einnahme jeglicher Studienmedikation. Den Patienten war es nicht gestattet, Phosphatbinder zwischen dem ersten Tag der Auslaufphase und der zweiten Nachbeobachtungsvisite/vorzeitigen Abschlussvisite einzunehmen.

12. Bei Frauen im gebärfähigen Alter wurde der Serum-Schwangerschaftstest im Zentrallabor durchgeführt.

13. Positive Schwangerschaftstest wurden 2 Wochen nach Woche 9, D1 wiederholt.

Anmerkungen: Alle Studien-bezogenen Abläufe wurden vor Dialysestart am entsprechenden Tag durchgeführt.

AE = Unerwünschtes Ereignis (Adverse Event); BP = Blutdruck (Blood Pressure); D1 = 1. Dialysesitzung einer Kalenderwoche; D2 = 2. Dialysesitzung einer Kalenderwoche; D3 = Letzte (3.) Dialysesitzung einer Kalenderwoche; EKG = Elektrokardiogramm; FUP = Nachbeobachtungsvisiten (Follow-up Visits) (mussten auch im Falle eines vorzeitigen Studienabbruchs durchgeführt werden); HBsAg = Hepatitis B-Oberflächenantigen; HCV RNA = Hepatitis C-Virus Ribonukleinsäure; HR = Herzfrequenz (Heart Rate); iPTH = Intaktes Parathormon; IVRS = Interactive Voice Response System; SAE = Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (Serious Adverse Event); SV = Screening-Visite.

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-497 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <PA-CL-03A Gesamtpopulation>

Studie: PA-CL-03A

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht: An Open-label, Randomised, Active-controlled Multicentre Phase 2 Dose Finding Study to Evaluate the Ability of PA21 to Lower Serum Phosphate Levels and the Tolerability in Patients with Chronic Kidney Disease on Maintenance Haemodialysis. Protocol Number PA-CL-03A. Version 2 (Re-analysis): 21 October 2012 [Vifor Pharma 2012a]	A
Publikation: Wüthrich RP, Chonchol M, Covic A, Gaillard S, Chong E, Tumlin JA. Randomized clinical trial of the iron-based phosphate binder PA21 in hemodialysis patients. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN 2013 Feb;8(2):280-9. [Wüthrich 2013]	B

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie war eine randomisierte, offene und aktiv-kontrollierte Dosisfindungs-Studie. (A)

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

In dieser 9-wöchigen randomisierten, offenen, aktiv-kontrollierten, multizentrischen Dosisfindungs-Studie im Parallelgruppendesign wurde die Randomisierungsseqzenz adäquat erzeugt, die Gruppenzuteilung war verdeckt.(A)

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt.(A)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt.(A)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Eine mögliche Verzerrung könnte durch die festgelegten Dosierungen bedingt sein – auch in der Behandlungsgruppe unter Sevelamer war keine Dosisanpassung erlaubt. Mit einer Dosis von 4,8 g (d.h. 6 Tabletten) Sevelamer (HCl) pro Tag, wurde eine Dosis gegeben, die in der Fachinformation als Dosis für das Ende der Titrationsphase angegeben wird. Es können jedoch (lt. FI) bis zu 7g/Tag gegeben werden (bis zu 5 Tabletten á 800 mg pro Mahlzeit), bis zu 14g/Tag wurden problemlos vertragen. Eine ausdrückliche Höchstdosis wird nicht genannt. Somit stellt die feste, jedoch vergleichweise niedrige Dosis Sevelamer ggf. eine Verzerrung dar – die sich je nach Dosierung in der Vergleichsgruppe unter PA21 (das ebenfalls nicht in der Dosis angepasst werden durfte) anders auswirken könnte.(A)

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die feste, jedoch vergleichweise niedrige Dosis Sevelamer stellt ggf. eine Verzerrung dar – die sich je nach Dosierung in der Vergleichsgruppe unter PA21 (das ebenfalls nicht in der Dosis angepasst werden durfte) anders auswirken könnte. Insgesamt wird jedoch das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.(A)

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtmortalität

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt und folglich waren sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten nicht verblindet.(A)

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:

Bei einem niedrigen Verzerrungspotenzial auf Studienebene, keinen Hinweisen auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte, sowie adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips wurde das Verzerrungspotenzial für den Enpunkt „Mortalität“ trotz des offenen Designs der Studie als niedrig beurteilt, da die Mortalität einen objektiv erfassbaren Endpunkt darstellt.(A)

Endpunkt: Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt und folglich waren sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten nicht verblindet.(A)

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:

Dieser Endpunkt wurde durch den G-BA nachträglich gefordert und somit retrospektiv (dieser Endpunkt war in der Studie ursprünglich nicht vorgesehen) auf der Basis von preferred terms (PT) operationalisiert und ausgewertet.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene besteht ein niedriges Verzerrungspotenzial; für den Endpunkt Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte vor. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Dennoch wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis beim offenen Designs der Studie als hoch beurteilt, da dieser Endpunkt durch den G-BA nachträglich gefordert wurde und somit retrospektiv (dieser Endpunkt war in der Studie ursprünglich nicht vorgesehen) auf der Basis von preferred terms (PTs) operationalisiert und ausgewertet werden konnte.

Endpunkt: Patienten mit kardialen Störungen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt und folglich waren sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten nicht verblindet.(A)

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:

Auf Studienebene besteht ein niedriges Verzerrungspotenzial; für den Endpunkt Patienten mit kardialen Störungen liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte vor. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Patienten mit kardialen Störungen wird beim offenen Designs der Studie als niedrig beurteilt, da dieser Endpunkt auf der Basis von SOCs operationalisiert und ausgewertet werden konnte.

Endpunkt: Patienten mit vaskulären Störungen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt und folglich waren sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten nicht verblindet.(A)

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:

Auf Studienebene besteht ein niedriges Verzerrungspotenzial; für den Endpunkt Patienten mit vaskulären Störungen liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte vor. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Patienten mit vaskulären Störungen wird beim offenen Design der Studie als niedrig beurteilt, da dieser Endpunkt auf der Basis von SOCs operationalisiert und ausgewertet werden konnte.

Endpunkt: Patienten mit Störungen des Nervensystems

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt und folglich waren sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten nicht verblindet.(A)

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:

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt wird trotz des offenen Designs der Studie als niedrig beurteilt, da dieser Endpunkt auf der Basis von Systemorganklassen (SOC) operationalisiert und ausgewertet werden konnte. Diese Klassen stellen systematischen Klassifikationen dar und sind daher für eine Verzerrung weniger anfällig als Preferred Terms.

Endpunkt: Patienten mit symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Fraktur

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt und folglich waren sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten nicht verblindet.(A)

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:

Dieser Endpunkt wurde durch den G-BA nachträglich gefordert und wurde somit retrospektiv (dieser Endpunkt war in der Studie ursprünglich nicht vorgesehen) nur auf der Basis von preferred terms (PTs) operationalisiert und ausgewertet.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Trotz des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene, keinen Hinweisen auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung sowie adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Patienten mit symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Fraktur beim offenen Design der Studie als hoch beurteilt, da dieser Endpunkt durch den G-BA nachträglich gefordert wurde und somit retrospektiv (dieser Endpunkt war in der Studie ursprünglich nicht vorgesehen) nur auf der Basis von preferred terms (PT) operationalisiert und ausgewertet werden konnte.

Endpunkt: Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie (nach PTs, FAS, SAF)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt und folglich waren sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten nicht verblindet.(A)

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:

Die Verwendung von preferred terms für die Operationalisierung einer symptomatischen Hyperkalzämie wird als potentiell hoch verzerrt beurteilt.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet. Für die Auswertung des Endpunkts Patienten mit Hyperkalzämie liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Verwendung von preferred terms bedingt ein hohes Verzerrungspotential, daher wurde der Endpunkt als „hoch" verzerrt bewertet.

Endpunkt: Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie (nach Laborwerten, FAS, SAF)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt und folglich waren sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten nicht verblindet.(A)

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:

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet. Für die Auswertung des Endpunkts Patienten mit Hyperkalzämie liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die alleinige Auswertung auf Basis von Laborwerten wird jedoch trotz des offenen Designs der Studie mit einem niedrigen Verzerrungspotential bewertet.

Endpunkt: Patienten mit hyperkalzämischer Krise (FAS; SAF)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt und folglich waren sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten nicht verblindet.(A)

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:

Für die Auswertung des Endpunkts „Patienten mit Hyperkalzämischer Krise“ liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aufgrund der Operationalisierung auf der Basis von PTs in Verbindung mit der Meldung eines SUE wurde das Verzerrungspotential trotz des offenen Designs der Studie als niedrig bewertet.

Endpunkt: Compliance (80-120 %)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt und folglich waren sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten nicht verblindet.(A)

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:

Eine subjektive Beeinflussung dieses Endpunkts kann aufgrund der Operationalisierung nicht ausgeschlossen werden.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Trotz des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene, fehlenden Hinweisen auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung sowie adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips für den Endpunkt Compliance wurde das Verzerrungspotenzial für diesen subjektiv beeinflussbaren Endpunkt beim offenen Design der Studie als hoch beurteilt.

Endpunkt: Veränderungen im Serumphosphatspiegel

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt und folglich waren sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten nicht verblindet.(A)

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:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig bewertet. Für die Auswertung des Endpunkts Veränderungen im Serumphosphatspiegel liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Somit wurde für diesen objektiv erfassbaren Endpunkt (Beurteilung auf Basis von Laborwerten) trotz des offenen Designs der Studie das Verzerrungspotenzial als niedrig beurteilt.

Endpunkt: Veränderungen im Serumkalziumspiegel

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt und folglich waren sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten nicht verblindet.(A)

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:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig bewertet. Für die Auswertung des Endpunkts Veränderungen im Serumkalziumspiegel liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Somit wurde für diesen objektiv erfassbaren Endpunkt (Beurteilung auf Basis von Laborwerten) trotz des offenen Designs der Studie das Verzerrungspotenzial als niedrig beurteilt.

Endpunkt: Patienten mit Hospitalisierung

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt und folglich waren sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten nicht verblindet.(A)

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:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig bewertet. Für die Auswertung des Endpunkts Hospitalisierung liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Somit wurde für diesen objektiv erfassbaren Endpunkt trotz des offenen Designs der Studie das Verzerrungspotenzial als niedrig beurteilt.

Endpunkt: Tablettenlast („pill burden“)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Trotz des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene, fehlenden Hinweisen auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung sowie adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips für den Endpunkt Tablettenlast wurde das Verzerrungspotenzial für diesen objektiv erfassbaren Endpunkt beim offenen Design der Studie als niedrig beurteilt.

Endpunkt: Patienten mit unerwünschtem Ereignis (UE)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt und folglich waren sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten nicht verblindet.(A)

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:

Das Verzerrungspotential für den subjektiven Endpunkt Patienten mit unerwünschtem Ereignis (UE) kann aufgrund des offenen Designs der Studie zu Verzerrungen führen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene besteht ein niedriges Verzerrungspotenzial; für den Endpunkt Patienten mit unerwünschtem Ereignis (UE) liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, das ITT-Prinzip wurde berücksichtigt. Dennoch wird das Verzerrungspotenzial für den subjektiven Endpunkt Patienten mit unerwünschtem Ereignis (UE) beim offenen Designs der Studie als hoch beurteilt.

Endpunkt: Patienten mit schwerwiegendem unerwünschten Ereignis (SUE)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt und folglich waren sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten nicht verblindet.(A)

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:

Bei einem niedrigen Verzerrungspotenzial auf Studienebene, keinen Hinweisen auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte, sowie adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Patienten mit Therapieabbruch wegen unerwünschtem Ereignis (UE)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt und folglich waren sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten nicht verblindet.(A)

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:

Der subjektive Endpunkt Patienten mit Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse kann aufgrund des offenen Studiendesigns zu Verzerrungen führen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene besteht ein niedriges Verzerrungspotenzial; für den Endpunkt Patienten mit Therapieabbruch wegen unerwünschtem Ereignis (UE) liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Dennoch wird das Verzerrungspotenzial für den subjektiven Endpunkt Patienten mit Therapieabbruch wegen unerwünschtem Ereignis (UE) beim offenen Design der Studie als hoch beurteilt.

Endpunkt: Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: milde UE

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt und folglich waren sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten nicht verblindet.(A)

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:

Der subjektive Endpunkt kann aufgrund des offenen Studiendesigns zu Verzerrungen führen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene besteht ein niedriges Verzerrungspotenzial. Für den Endpunkt Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: milde UE liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Dennoch wird das Verzerrungspotenzial für den subjektiven Endpunkt Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: milde UE beim offenen Design der Studie als hoch beurteilt.

Endpunkt: Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: moderate UE

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt und folglich waren sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten nicht verblindet.(A)

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:

Der subjektive Endpunkt kann aufgrund des offenen Studiendesigns zu Verzerrungen führen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene besteht ein niedriges Verzerrungspotenzial. Für den Endpunkt Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: moderate UE liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Dennoch wird das Verzerrungspotenzial für den subjektiven Endpunkt Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: moderate UE beim offenen Design der Studie als hoch beurteilt.

Endpunkt: Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: schwere UE

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt und folglich waren sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten nicht verblindet.(A)

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:

Der subjektive Endpunkt kann aufgrund des offenen Studiendesigns zu Verzerrungen führen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene besteht ein niedriges Verzerrungspotenzial. Für den Endpunkt Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: schwere UE liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Dennoch wird das Verzerrungspotenzial für den subjektiven Endpunkt Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: schwere UE beim offenen Design der Studie als hoch beurteilt.

Endpunkt: Patienten mit metabolischer Azidose

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt und folglich waren sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten nicht verblindet.(A)

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:

Das offene Design der Studie und die retrospektive Auswertung dieses Endpunkts auf Basis von preferred terms (PT) kann zu Verzerrungen führen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Trotz des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene, keinen Hinweisen auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung sowie adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Patienten mit metabolischer Azidose beim offenen Design der Studie als hoch beurteilt, da dieser Endpunkt retrospektiv nur auf der Basis von preferred terms (PT) operationalisiert und ausgewertet werden konnte.

Endpunkt: Patienten mit Hyperphosphatämie (nach PTs)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt und folglich waren sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten nicht verblindet.(A)

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:

Für die Analyse auf Basis von PTs wird für die retrospektive Auswertung ein hohes Verzerrungspotential angenommen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig bewertet. Für die Auswertung des Endpunkts Patienten mit Hyperphosphatämie liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Für die Analyse auf Basis von PTs wird jedoch für die retrospektive Auswertung ein hohes Verzerrungspotential angenommen.

Endpunkt: Patienten mit Hyperphosphatämie (nach Laborwerten)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt und folglich waren sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten nicht verblindet.(A)

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:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig bewertet. Für die Auswertung des Endpunkts Patienten mit Hyperphosphatämie liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Somit wurde für diesen objektiv erfassbaren Endpunkt (Beurteilung auf Basis von Laborwerten) trotz des offenen Designs der Studie das Verzerrungspotenzial als niedrig beurteilt.

Endpunkt: Patienten mit Hypophosphatämie (nach PTs)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt und folglich waren sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten nicht verblindet.(A)

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:

Für die Auswertung auf Basis von PTs wird für die retrospektive Auswertung ein hohes Verzerrungspotential angenommen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig bewertet. Für die Auswertung des Endpunkts Patienten mit Hypophosphatämie liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Für die Analyse auf Basis von PTs wird jedoch für die retrospektive Auswertung ein hohes Verzerrungspotential angenommen.

Endpunkt: Patienten mit Hypophosphatämie (nach Laborwerten)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt und folglich waren sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten nicht verblindet.(A)

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:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig bewertet. Für die Auswertung des Endpunkts Patienten mit Hypophosphatämie liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Für diesen objektiv erfassbaren Endpunkt (Beurteilung auf Basis von Laborwerten) wurde trotz des offenen Designs der Studie das Verzerrungspotenzial als niedrig beurteilt.

Endpunkt: Patienten mit Hypocalcämie (nach PTs)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt und folglich waren sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten nicht verblindet.(A)

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:

Für die Auswertung auf Basis von PTs wird für die retrospektive Auswertung ein hohes Verzerrungspotential angenommen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig bewertet. Für die Auswertung des Endpunkts Patienten mit Hypocalcämie liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Für die Auswertung auf Basis von PTs wird jedoch ein hohes Verzerrungspotential angenommen.

Endpunkt: Patienten mit Hypocalcämie (nach Laborwerten)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt und folglich waren sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten nicht verblindet.(A)

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:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig bewertet. Für die Auswertung des Endpunkts Patienten mit Hypocalcämie liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Für diesen objektiv erfassbaren Endpunkt (Beurteilung auf Basis von Laborwerten) wurde trotz des offenen Designs der Studie das Verzerrungspotenzial als niedrig beurteilt.

Endpunkt: Patienten mit Hyperparathyreoidismus (nach PTs)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt und folglich waren sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten nicht verblindet.(A)

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:

Das offene Design der Studie sowie die Operationalisierung auf der Basis von PTs können zu Verzerrungen führen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene besteht ein niedriges Verzerrungspotenzial; für den Endpunkt Patienten mit Hyperparathyreoidismus liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Dennoch wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt beim offenen Design der Studie sowie der Operationalisierung auf der Basis von PTs als hoch beurteilt.

Endpunkt: Patienten mit Hyperparathyreoidismus (nach Laborwerten)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt und folglich waren sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten nicht verblindet.(A)

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:

Auf Studienebene besteht ein niedriges Verzerrungspotenzial; für den Endpunkt Patienten mit Hyperparathyreoidismus liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt wird beim offenen Design der Studie sowie der Operationalisierung auf der Basis von Laborwerten als niedrig beurteilt.

Endpunkt: Patienten mit Diarrhö: milde Diarrhö

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt und folglich waren sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten nicht verblindet.(A)

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:

Das offene Design der Studie sowie die Operationalisierung auf der Basis von PTs können zu Verzerrungen führen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene besteht ein niedriges Verzerrungspotenzial; für den Endpunkt Patienten mit Diarrhö: milde Diarrhö liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Dennoch wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt beim offenen Design der Studie sowie der Operationalisierung auf der Basis von PTs als hoch beurteilt.

Endpunkt: Patienten mit Diarrhö: moderate Diarrhö

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt und folglich waren sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten nicht verblindet.(A)

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:

Das offene Design der Studie sowie die Operationalisierung auf der Basis von PTs können zu Verzerrungen führen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene besteht ein niedriges Verzerrungspotenzial; für den Endpunkt Patienten mit Diarrhö: moderate Diarrhö liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Dennoch wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt beim offenen Design der Studie sowie der Operationalisierung auf der Basis von PTs als hoch beurteilt.

Endpunkt: Patienten mit Diarrhö: schwere Diarrhö

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt und folglich waren sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten nicht verblindet.(A)

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:

Das offene Design der Studie sowie die Operationalisierung auf der Basis von PTs können zu Verzerrungen führen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene besteht ein niedriges Verzerrungspotenzial; für den Endpunkt Patienten mit Diarrhö: schwere Diarrhö liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Dennoch wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt beim offenen Design der Studie sowie der Operationalisierung auf der Basis von PTs als hoch beurteilt.

Endpunkt: Patienten mit Übelkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt und folglich waren sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten nicht verblindet.(A)

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:

Das offenen Design der Studie sowie die Operationalisierung auf der Basis von PTs können zu Verzerrungen führen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene besteht ein niedriges Verzerrungspotenzial; für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Dennoch wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt beim offenen Design der Studie sowie der Operationalisierung auf der Basis von PTs als hoch beurteilt.

Endpunkt: Patienten mit Übelkeit (SUE)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt und folglich waren sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten nicht verblindet.(A)

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:

Bei einem niedrigen Verzerrungspotential auf Studienebene, keinen Hinweisen auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte, sowie adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips wurde das Verzerrungspotential aufgrund der Operationalisierung auf der Basis von PTs in Verbindung mit der Meldung als SUE trotz des offenen Designs der Studie als niedrig bewertet.

Endpunkt: Patienten mit Erbrechen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt und folglich waren sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten nicht verblindet.(A)

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:

Das offenen Design der Studie sowie die Operationalisierung auf der Basis von PTs können zu Verzerrungen führen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene besteht ein niedriges Verzerrungspotenzial; für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Dennoch wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt beim offenen Design der Studie sowie der Operationalisierung auf der Basis von PTs als hoch beurteilt.

Endpunkt: Patienten mit Erbrechen (SUE)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt und folglich waren sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten nicht verblindet.(A)

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:

Bei einem niedrigen Verzerrungspotential auf Studienebene, keinen Hinweisen auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte, sowie adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips wurde das Verzerrungspotential aufgrund der Operationalisierung auf der Basis von PTs in Verbindung mit der Meldung als SUE trotz des offenen Designs der Studie als niedrig bewertet.

Endpunkt: Patienten mit verringertem Appetit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt und folglich waren sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten nicht verblindet.(A)

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:

Das offenen Design der Studie sowie die Operationalisierung auf der Basis von PTs können zu Verzerrungen führen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene besteht ein niedriges Verzerrungspotenzial; für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Dennoch wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt beim offenen Design der Studie sowie der Operationalisierung auf der Basis von PTs als hoch beurteilt.

Endpunkt: Patienten mit verringertem Appetit (SUE)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt und folglich waren sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten nicht verblindet.(A)

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:

Bei einem niedrigen Verzerrungspotential auf Studienebene, keinen Hinweisen auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte, sowie adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips wurde das Verzerrungspotential aufgrund der Operationalisierung auf der Basis von PTs in Verbindung mit der Meldung als SUE trotz des offenen Designs der Studie als niedrig bewertet.

Endpunkt: Patienten mit Obstipation

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt und folglich waren sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten nicht verblindet.(A)

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:

Das offene Design der Studie sowie die Operationalisierung auf der Basis von PTs können zu Verzerrungen führen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene besteht ein niedriges Verzerrungspotenzial; für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Dennoch wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt beim offenen Design der Studie sowie der Operationalisierung auf der Basis von PTs als hoch beurteilt.

Endpunkt: Patienten mit Obstipation (SUE)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt und folglich waren sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten nicht verblindet.(A)

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:

Bei einem niedrigen Verzerrungspotential auf Studienebene, keinen Hinweisen auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte, sowie adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips wurde das Verzerrungspotential aufgrund der Operationalisierung auf der Basis von PTs in Verbindung mit der Meldung als SUE trotz des offenen Designs der Studie als niedrig bewertet.

Endpunkt: Patienten mit gastrointestinalen Störungen (SUE)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt und folglich waren sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten nicht verblindet.(A)

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:

Bei einem niedrigen Verzerrungspotential auf Studienebene, keinen Hinweisen auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte, sowie adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips wurde das Verzerrungspotential aufgrund der Operationalisierung auf der Basis von PTs in Verbindung mit der Meldung als SUE trotz des offenen Designs der Studie als niedrig bewertet.

Endpunkt: Patienten mit gastrointestinalen Blutungen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt und folglich waren sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten nicht verblindet.(A)

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:

Das offenen Design der Studie sowie die Operationalisierung auf der Basis von PTs können zu Verzerrungen führen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene besteht ein niedriges Verzerrungspotenzial; für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Dennoch wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt beim offenen Design der Studie sowie der Operationalisierung auf der Basis von PTs als hoch beurteilt.

Endpunkt: Patienten mit Hyperkaliämie

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt und folglich waren sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten nicht verblindet.(A)

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:

Das offenen Design der Studie sowie die Operationalisierung auf der Basis von PTs können zu Verzerrungen führen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene besteht ein niedriges Verzerrungspotenzial; für den Endpunkt Patienten mit Hyperkaliämie liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Dennoch wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt beim offenen Design der Studie sowie der Operationalisierung auf der Basis von PTs als hoch beurteilt.

Endpunkt: Patienten mit Anämie

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt und folglich waren sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten nicht verblindet.(A)

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:

Das offenen Design der Studie sowie die Operationalisierung auf der Basis von PTs können zu Verzerrungen führen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene besteht ein niedriges Verzerrungspotenzial; für den Endpunkt Patienten mit Anämie liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt mit Operationalisierung auf der Basis von PTs wurde als hoch beurteilt.

Endpunkt: Patienten mit Anämie (SUE)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt und folglich waren sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten nicht verblindet.(A)

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:

Bei einem niedrigen Verzerrungspotential auf Studienebene, keinen Hinweisen auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte, sowie adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips wurde das Verzerrungspotential aufgrund der Operationalisierung auf der Basis von PTs in Verbindung mit der Meldung als SUE trotz des offenen Designs der Studie als niedrig bewertet.

Tabelle 4-498 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <PA-CL-03A Teilpopulation A2>

Teilpopulation A2 der Studie: PA-CL-03A

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht: An Open-label, Randomised, Active-controlled Multicentre Phase 2 Dose Finding Study to Evaluate the Ability of PA21 to Lower Serum Phosphate Levels and the Tolerability in Patients with Chronic Kidney Disease on Maintenance Haemodialysis. Protocol Number PA-CL-03A. Version 2 (Re-analysis): 21 October 2012 [Vifor Pharma 2012a]	A
Publikation: Da sich das Verzerrungspotential auf die Teilpopulation A2 bezieht und diese nicht im CSR präspezifiziert war, kann keine Quelle angegeben werden.	

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie war eine randomisierte, offene und aktiv-kontrollierte Dosisfindungs-Studie. (A)

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

In dieser 9-wöchigen randomisierten, offenen, aktiv-kontrollierten, multizentrischen Dosisfindungs-Studie im Parallelgruppendesign wurde die Randomisierungsseqzenz adäquat erzeugt, die Gruppenzuteilung war verdeckt.(A)

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt.(A)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt.(A)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Eine mögliche Verzerrung könnte durch die festgelegten Dosierungen bedingt sein – auch in der Behandlungsgruppe unter Sevelamer war keine Dosisanpassung erlaubt. Mit einer Dosis von 4,8 g (d.h. 6 Tabletten) Sevelamer (HCl) pro Tag, wurde eine Dosis gegeben, die in der Fachinformation als Dosis für das Ende der Titrationsphase angegeben wird. Es können jedoch (lt. FI) bis zu 7g/Tag gegeben werden (bis zu 5 Tabletten á 800 mg pro Mahlzeit), bis zu 14g/Tag wurden problemlos vertragen. Eine ausdrückliche Höchstdosis wird nicht genannt. Somit stellt die feste, jedoch vergleichweise niedrige Dosis Sevelamer ggf. eine Verzerrung dar – die sich je nach Dosierung in der Vergleichsgruppe unter PA21 (das ebenfalls nicht in der Dosis angepasst werden durfte) anders auswirken könnte.(A)

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die feste, jedoch vergleichweise niedrige Dosis Sevelamer stellt ggf. eine Verzerrung dar – die sich je nach Dosierung in der Vergleichsgruppe unter PA21 (das ebenfalls nicht in der Dosis angepasst werden durfte) anders auswirken könnte. Insgesamt wird jedoch das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.(A)

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtmortalität

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt und folglich waren sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten nicht verblindet.(A)

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:

Bei einem niedrigen Verzerrungspotenzial auf Studienebene, keinen Hinweisen auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte, sowie adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips wurde das Verzerrungspotenzial für den Enpunkt „Mortalität“ trotz des offenen Designs der Studie als niedrig beurteilt, da die Mortalität einen objektiv erfassbaren Endpunkt darstellt.(A)

Endpunkt: Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt und folglich waren sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten nicht verblindet.(A)

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:

Dieser Endpunkt wurde durch den G-BA nachträglich gefordert und somit retrospektiv (dieser Endpunkt war in der Studie ursprünglich nicht vorgesehen) auf der Basis von preferred terms (PT) operationalisiert und ausgewertet.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene besteht ein niedriges Verzerrungspotenzial; für den Endpunkt Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte vor. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Dennoch wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis beim offenen Designs der Studie als hoch beurteilt, da dieser Endpunkt durch den G-BA nachträglich gefordert wurde und somit retrospektiv (dieser Endpunkt war in der Studie ursprünglich nicht vorgesehen) auf der Basis von preferred terms (PTs) operationalisiert und ausgewertet werden konnte.

Endpunkt: Patienten mit kardialen Störungen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt und folglich waren sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten nicht verblindet.(A)

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:

Auf Studienebene besteht ein niedriges Verzerrungspotenzial; für den Endpunkt Patienten mit kardialen Störungen liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte vor. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Patienten mit kardialen Störungen wird beim offenen Designs der Studie als niedrig beurteilt, da dieser Endpunkt auf der Basis von SOCs operationalisiert und ausgewertet werden konnte.

Endpunkt: Patienten mit vaskulären Störungen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt und folglich waren sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten nicht verblindet.(A)

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:

Auf Studienebene besteht ein niedriges Verzerrungspotenzial; für den Endpunkt Patienten mit vaskulären Störungen liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte vor. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Patienten mit vaskulären Störungen wird beim offenen Design der Studie als niedrig beurteilt, da dieser Endpunkt auf der Basis von SOCs operationalisiert und ausgewertet werden konnte.

Endpunkt: Patienten mit Störungen des Nervensystems

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt und folglich waren sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten nicht verblindet.(A)

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:

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt wird trotz des offenen Designs der Studie als niedrig beurteilt, da dieser Endpunkt auf der Basis von Systemorganklassen (SOC) operationalisiert und ausgewertet werden konnte. Diese Klassen stellen systematischen Klassifikationen dar und sind daher für eine Verzerrung weniger anfällig als Preferred Terms.

Endpunkt: Patienten mit symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Fraktur

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt und folglich waren sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten nicht verblindet.(A)

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:

Dieser Endpunkt wurde durch den G-BA nachträglich gefordert und wurde somit retrospektiv (dieser Endpunkt war in der Studie ursprünglich nicht vorgesehen) nur auf der Basis von preferred terms (PTs) operationalisiert und ausgewertet.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Trotz des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene, keinen Hinweisen auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung sowie adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Patienten mit symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Fraktur beim offenen Design der Studie als hoch beurteilt, da dieser Endpunkt durch den G-BA nachträglich gefordert wurde und somit retrospektiv (dieser Endpunkt war in der Studie ursprünglich nicht vorgesehen) nur auf der Basis von preferred terms (PT) operationalisiert und ausgewertet werden konnte.

Endpunkt: Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie (nach PTs, FAS, SAF)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt und folglich waren sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten nicht verblindet.(A)

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:

Die Verwendung von preferred terms für die Operationalisierung einer symptomatischen Hyperkalzämie wird als potentiell hoch verzerrt beurteilt.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet. Für die Auswertung des Endpunkts Patienten mit Hyperkalzämie liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Verwendung von preferred terms bedingt ein hohes Verzerrungspotential, daher wurde der Endpunkt als „hoch" verzerrt bewertet.

Endpunkt: Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie (nach Laborwerten, FAS, SAF)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt und folglich waren sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten nicht verblindet.(A)

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:

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet. Für die Auswertung des Endpunkts Patienten mit Hyperkalzämie liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die alleinige Auswertung auf Basis von Laborwerten wird jedoch trotz des offenen Designs der Studie mit einem niedrigen Verzerrungspotential bewertet.

Endpunkt: Patienten mit hyperkalzämischer Krise (FAS; SAF)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt und folglich waren sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten nicht verblindet.(A)

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:

Für die Auswertung des Endpunkts „Patienten mit Hyperkalzämischer Krise“ liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aufgrund der Operationalisierung auf der Basis von PTs in Verbindung mit der Meldung eines SUE wurde das Verzerrungspotential trotz des offenen Designs der Studie als niedrig bewertet.

Endpunkt: Compliance (80-120 %)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt und folglich waren sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten nicht verblindet.(A)

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:

Eine subjektive Beeinflussung dieses Endpunkts kann aufgrund der Operationalisierung nicht ausgeschlossen werden.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Trotz des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene, fehlenden Hinweisen auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung sowie adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips für den Endpunkt Compliance wurde das Verzerrungspotenzial für diesen subjektiv beeinflussbaren Endpunkt beim offenen Design der Studie als hoch beurteilt.

Endpunkt: Veränderungen im Serumphosphatspiegel

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt und folglich waren sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten nicht verblindet.(A)

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:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig bewertet. Für die Auswertung des Endpunkts Veränderungen im Serumphosphatspiegel liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Somit wurde für diesen objektiv erfassbaren Endpunkt (Beurteilung auf Basis von Laborwerten) trotz des offenen Designs der Studie das Verzerrungspotenzial als niedrig beurteilt.

Endpunkt: Veränderungen im Serumkalziumspiegel

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt und folglich waren sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten nicht verblindet.(A)

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:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig bewertet. Für die Auswertung des Endpunkts Veränderungen im Serumkalziumspiegel liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Somit wurde für diesen objektiv erfassbaren Endpunkt (Beurteilung auf Basis von Laborwerten) trotz des offenen Designs der Studie das Verzerrungspotenzial als niedrig beurteilt.

Endpunkt: Patienten mit Hospitalisierung

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt und folglich waren sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten nicht verblindet.(A)

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:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig bewertet. Für die Auswertung des Endpunkts Hospitalisierung liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Somit wurde für diesen objektiv erfassbaren Endpunkt trotz des offenen Designs der Studie das Verzerrungspotenzial als niedrig beurteilt.

Endpunkt: Tablettenlast („pill burden“)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Trotz des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene, fehlenden Hinweisen auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung sowie adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips für den Endpunkt Tablettenlast wurde das Verzerrungspotenzial für diesen objektiv erfassbaren Endpunkt beim offenen Design der Studie als niedrig beurteilt.

Endpunkt: Patienten mit unerwünschtem Ereignis (UE)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt und folglich waren sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten nicht verblindet.(A)

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:

Das Verzerrungspotential für den subjektiven Endpunkt Patienten mit unerwünschtem Ereignis (UE) kann aufgrund des offenen Designs der Studie zu Verzerrungen führen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene besteht ein niedriges Verzerrungspotenzial; für den Endpunkt Patienten mit unerwünschtem Ereignis (UE) liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, das ITT-Prinzip wurde berücksichtigt. Dennoch wird das Verzerrungspotenzial für den subjektiven Endpunkt Patienten mit unerwünschtem Ereignis (UE) beim offenen Designs der Studie als hoch beurteilt.

Endpunkt: Patienten mit schwerwiegendem unerwünschten Ereignis (SUE)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt und folglich waren sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten nicht verblindet.(A)

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:

Bei einem niedrigen Verzerrungspotenzial auf Studienebene, keinen Hinweisen auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte, sowie adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Patienten mit Therapieabbruch wegen unerwünschtem Ereignis (UE)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt und folglich waren sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten nicht verblindet.(A)

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:

Der subjektive Endpunkt Patienten mit Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse kann aufgrund des offenen Studiendesigns zu Verzerrungen führen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene besteht ein niedriges Verzerrungspotenzial; für den Endpunkt Patienten mit Therapieabbruch wegen unerwünschtem Ereignis (UE) liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Dennoch wird das Verzerrungspotenzial für den subjektiven Endpunkt Patienten mit Therapieabbruch wegen unerwünschtem Ereignis (UE) beim offenen Design der Studie als hoch beurteilt.

Endpunkt: Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: milde UE

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt und folglich waren sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten nicht verblindet.(A)

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:

Der subjektive Endpunkt kann aufgrund des offenen Studiendesigns zu Verzerrungen führen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene besteht ein niedriges Verzerrungspotenzial. Für den Endpunkt Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: milde UE liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Dennoch wird das Verzerrungspotenzial für den subjektiven Endpunkt Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: milde UE beim offenen Design der Studie als hoch beurteilt.

Endpunkt: Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: moderate UE

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt und folglich waren sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten nicht verblindet.(A)

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:

Der subjektive Endpunkt kann aufgrund des offenen Studiendesigns zu Verzerrungen führen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene besteht ein niedriges Verzerrungspotenzial. Für den Endpunkt Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: moderate UE liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Dennoch wird das Verzerrungspotenzial für den subjektiven Endpunkt Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: moderate UE beim offenen Design der Studie als hoch beurteilt.

Endpunkt: Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: schwere UE

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt und folglich waren sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten nicht verblindet.(A)

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:

Der subjektive Endpunkt kann aufgrund des offenen Studiendesigns zu Verzerrungen führen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene besteht ein niedriges Verzerrungspotenzial. Für den Endpunkt Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: schwere UE liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Dennoch wird das Verzerrungspotenzial für den subjektiven Endpunkt Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: schwere UE beim offenen Design der Studie als hoch beurteilt.

Endpunkt: Patienten mit metabolischer Azidose

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt und folglich waren sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten nicht verblindet.(A)

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:

Das offene Design der Studie und die retrospektive Auswertung dieses Endpunkts auf Basis von preferred terms (PT) kann zu Verzerrungen führen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Trotz des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene, keinen Hinweisen auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung sowie adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Patienten mit metabolischer Azidose beim offenen Design der Studie als hoch beurteilt, da dieser Endpunkt retrospektiv nur auf der Basis von preferred terms (PT) operationalisiert und ausgewertet werden konnte.

Endpunkt: Patienten mit Hyperphosphatämie (nach PTs)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt und folglich waren sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten nicht verblindet.(A)

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:

Für die Analyse auf Basis von PTs wird für die retrospektive Auswertung ein hohes Verzerrungspotential angenommen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig bewertet. Für die Auswertung des Endpunkts Patienten mit Hyperphosphatämie liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Für die Analyse auf Basis von PTs wird jedoch für die retrospektive Auswertung ein hohes Verzerrungspotential angenommen.

Endpunkt: Patienten mit Hyperphosphatämie (nach Laborwerten)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt und folglich waren sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten nicht verblindet.(A)

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:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig bewertet. Für die Auswertung des Endpunkts Patienten mit Hyperphosphatämie liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Somit wurde für diesen objektiv erfassbaren Endpunkt (Beurteilung auf Basis von Laborwerten) trotz des offenen Designs der Studie das Verzerrungspotenzial als niedrig beurteilt.

Endpunkt: Patienten mit Hypophosphatämie (nach PTs)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt und folglich waren sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten nicht verblindet.(A)

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:

Für die Auswertung auf Basis von PTs wird für die retrospektive Auswertung ein hohes Verzerrungspotential angenommen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig bewertet. Für die Auswertung des Endpunkts Patienten mit Hypophosphatämie liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Für die Analyse auf Basis von PTs wird jedoch für die retrospektive Auswertung ein hohes Verzerrungspotential angenommen.

Endpunkt: Patienten mit Hypophosphatämie (nach Laborwerten)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt und folglich waren sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten nicht verblindet.(A)

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:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig bewertet. Für die Auswertung des Endpunkts Patienten mit Hypophosphatämie liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Für diesen objektiv erfassbaren Endpunkt (Beurteilung auf Basis von Laborwerten) wurde trotz des offenen Designs der Studie das Verzerrungspotenzial als niedrig beurteilt.

Endpunkt: Patienten mit Hypocalcämie (nach PTs)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt und folglich waren sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten nicht verblindet.(A)

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:

Für die Auswertung auf Basis von PTs wird für die retrospektive Auswertung ein hohes Verzerrungspotential angenommen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig bewertet. Für die Auswertung des Endpunkts Patienten mit Hypocalcämie liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Für die Auswertung auf Basis von PTs wird jedoch ein hohes Verzerrungspotential angenommen.

Endpunkt: Patienten mit Hypocalcämie (nach Laborwerten)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt und folglich waren sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten nicht verblindet.(A)

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:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig bewertet. Für die Auswertung des Endpunkts Patienten mit Hypocalcämie liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Für diesen objektiv erfassbaren Endpunkt (Beurteilung auf Basis von Laborwerten) wurde trotz des offenen Designs der Studie das Verzerrungspotenzial als niedrig beurteilt.

Endpunkt: Patienten mit Hyperparathyreoidismus (nach PTs)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt und folglich waren sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten nicht verblindet.(A)

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:

Das offene Design der Studie sowie die Operationalisierung auf der Basis von PTs können zu Verzerrungen führen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene besteht ein niedriges Verzerrungspotenzial; für den Endpunkt Patienten mit Hyperparathyreoidismus liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Dennoch wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt beim offenen Design der Studie sowie der Operationalisierung auf der Basis von PTs als hoch beurteilt.

Endpunkt: Patienten mit Hyperparathyreoidismus (nach Laborwerten)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt und folglich waren sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten nicht verblindet.(A)

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:

Auf Studienebene besteht ein niedriges Verzerrungspotenzial; für den Endpunkt Patienten mit Hyperparathyreoidismus liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt wird beim offenen Design der Studie sowie der Operationalisierung auf der Basis von Laborwerten als niedrig beurteilt.

Endpunkt: Patienten mit Diarrhö: milde Diarrhö

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt und folglich waren sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten nicht verblindet.(A)

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:

Das offene Design der Studie sowie die Operationalisierung auf der Basis von PTs können zu Verzerrungen führen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene besteht ein niedriges Verzerrungspotenzial; für den Endpunkt Patienten mit Diarrhö: milde Diarrhö liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Dennoch wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt beim offenen Design der Studie sowie der Operationalisierung auf der Basis von PTs als hoch beurteilt.

Endpunkt: Patienten mit Diarrhö: moderate Diarrhö

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt und folglich waren sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten nicht verblindet.(A)

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:

Das offene Design der Studie sowie die Operationalisierung auf der Basis von PTs können zu Verzerrungen führen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene besteht ein niedriges Verzerrungspotenzial; für den Endpunkt Patienten mit Diarrhö: moderate Diarrhö liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Dennoch wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt beim offenen Design der Studie sowie der Operationalisierung auf der Basis von PTs als hoch beurteilt.

Endpunkt: Patienten mit Diarrhö: schwere Diarrhö

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt und folglich waren sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten nicht verblindet.(A)

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:

Das offene Design der Studie sowie die Operationalisierung auf der Basis von PTs können zu Verzerrungen führen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene besteht ein niedriges Verzerrungspotenzial; für den Endpunkt Patienten mit Diarrhö: schwere Diarrhö liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Dennoch wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt beim offenen Design der Studie sowie der Operationalisierung auf der Basis von PTs als hoch beurteilt.

Endpunkt: Patienten mit Übelkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt und folglich waren sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten nicht verblindet.(A)

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:

Das offenen Design der Studie sowie die Operationalisierung auf der Basis von PTs können zu Verzerrungen führen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene besteht ein niedriges Verzerrungspotenzial; für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Dennoch wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt beim offenen Design der Studie sowie der Operationalisierung auf der Basis von PTs als hoch beurteilt.

Endpunkt: Patienten mit Übelkeit (SUE)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt und folglich waren sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten nicht verblindet.(A)

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:

Bei einem niedrigen Verzerrungspotential auf Studienebene, keinen Hinweisen auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte, sowie adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips wurde das Verzerrungspotential aufgrund der Operationalisierung auf der Basis von PTs in Verbindung mit der Meldung als SUE trotz des offenen Designs der Studie als niedrig bewertet.

Endpunkt: Patienten mit Erbrechen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt und folglich waren sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten nicht verblindet.(A)

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:

Das offenen Design der Studie sowie die Operationalisierung auf der Basis von PTs können zu Verzerrungen führen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene besteht ein niedriges Verzerrungspotenzial; für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Dennoch wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt beim offenen Design der Studie sowie der Operationalisierung auf der Basis von PTs als hoch beurteilt.

Endpunkt: Patienten mit Erbrechen (SUE)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt und folglich waren sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten nicht verblindet.(A)

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:

Bei einem niedrigen Verzerrungspotential auf Studienebene, keinen Hinweisen auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte, sowie adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips wurde das Verzerrungspotential aufgrund der Operationalisierung auf der Basis von PTs in Verbindung mit der Meldung als SUE trotz des offenen Designs der Studie als niedrig bewertet.

Endpunkt: Patienten mit verringertem Appetit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt und folglich waren sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten nicht verblindet.(A)

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:

Das offenen Design der Studie sowie die Operationalisierung auf der Basis von PTs können zu Verzerrungen führen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene besteht ein niedriges Verzerrungspotenzial; für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Dennoch wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt beim offenen Design der Studie sowie der Operationalisierung auf der Basis von PTs als hoch beurteilt.

Endpunkt: Patienten mit verringertem Appetit (SUE)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt und folglich waren sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten nicht verblindet.(A)

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:

Bei einem niedrigen Verzerrungspotential auf Studienebene, keinen Hinweisen auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte, sowie adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips wurde das Verzerrungspotential aufgrund der Operationalisierung auf der Basis von PTs in Verbindung mit der Meldung als SUE trotz des offenen Designs der Studie als niedrig bewertet.

Endpunkt: Patienten mit Obstipation

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt und folglich waren sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten nicht verblindet.(A)

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:

Das offene Design der Studie sowie die Operationalisierung auf der Basis von PTs können zu Verzerrungen führen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene besteht ein niedriges Verzerrungspotenzial; für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Dennoch wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt beim offenen Design der Studie sowie der Operationalisierung auf der Basis von PTs als hoch beurteilt.

Endpunkt: Patienten mit Obstipation (SUE)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt und folglich waren sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten nicht verblindet.(A)

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:

Bei einem niedrigen Verzerrungspotential auf Studienebene, keinen Hinweisen auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte, sowie adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips wurde das Verzerrungspotential aufgrund der Operationalisierung auf der Basis von PTs in Verbindung mit der Meldung als SUE trotz des offenen Designs der Studie als niedrig bewertet.

Endpunkt: Patienten mit gastrointestinalen Störungen (SUE)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt und folglich waren sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten nicht verblindet.(A)

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:

Bei einem niedrigen Verzerrungspotential auf Studienebene, keinen Hinweisen auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte, sowie adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips wurde das Verzerrungspotential aufgrund der Operationalisierung auf der Basis von PTs in Verbindung mit der Meldung als SUE trotz des offenen Designs der Studie als niedrig bewertet.

Endpunkt: Patienten mit gastrointestinalen Blutungen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt und folglich waren sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten nicht verblindet.(A)

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:

Das offenen Design der Studie sowie die Operationalisierung auf der Basis von PTs können zu Verzerrungen führen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene besteht ein niedriges Verzerrungspotenzial; für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Dennoch wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt beim offenen Design der Studie sowie der Operationalisierung auf der Basis von PTs als hoch beurteilt.

Endpunkt: Patienten mit Hyperkaliämie

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt und folglich waren sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten nicht verblindet.(A)

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:

Das offenen Design der Studie sowie die Operationalisierung auf der Basis von PTs können zu Verzerrungen führen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene besteht ein niedriges Verzerrungspotenzial; für den Endpunkt Patienten mit Hyperkaliämie liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Dennoch wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt beim offenen Design der Studie sowie der Operationalisierung auf der Basis von PTs als hoch beurteilt.

Endpunkt: Patienten mit Anämie

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt und folglich waren sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten nicht verblindet.(A)

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:

Das offenen Design der Studie sowie die Operationalisierung auf der Basis von PTs können zu Verzerrungen führen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene besteht ein niedriges Verzerrungspotenzial; für den Endpunkt Patienten mit Anämie liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt mit Operationalisierung auf der Basis von PTs wurde als hoch beurteilt.

Endpunkt: Patienten mit Anämie (SUE)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt und folglich waren sowohl die Endpunkterheber als auch die Patienten nicht verblindet.(A)

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:

Bei einem niedrigen Verzerrungspotential auf Studienebene, keinen Hinweisen auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte, sowie adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips wurde das Verzerrungspotential aufgrund der Operationalisierung auf der Basis von PTs in Verbindung mit der Meldung als SUE trotz des offenen Designs der Studie als niedrig bewertet.

Tabelle 4-499 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für <Teil 1 der Studie PA-CL-05A/05B (PA-CL-05A) Gesamtpopulation>

Studie: PA-CL-05A

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht: Clinical Study Report Open-label, Randomised, Active-controlled, Parallel Group, Multicentre Phase 3 Studies to Investigate the Long-term Safety, Tolerability and Efficacy of PA21 Compared with Sevelamer Carbonate in Dialysis Patients with Hyperphosphataemia. An Integrated Report for Study PA-CL-05A and Extension Study PA-CL-05B. Amendment 1: 1 August 2013 Original version: 3 May [Vifor Pharma 2013]	A
Publikation zur Phase PA-CL-05A: Floege, J.; Covic, A.; Ketteler, M.; Rastogi, A.; Chong, E. et al. Efficacy and safety of a novel iron-based phosphate binder in dialysis patients, in a Phase III study. Kidney international 2014. doi:10.1038/ki.2014.58 accepted 2 January 2014 [Floege 2014]	B

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 erfolgte eine Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B). (A)

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.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.(A)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> 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:

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder weitere verzerrende Faktoren wurden nicht festgestellt Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde daher als niedrig beurteilt.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtmortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Bei einem niedrigen Verzerrungspotenzial auf Studienebene, keinen Hinweisen auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte, sowie adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ trotz des offenen Designs der Studie als niedrig beurteilt, da die Mortalität einen objektiv erfassbaren Endpunkt darstellt.(A)

Endpunkt: Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die Operationalisierung auf Basis von PTs kann zu Verzerrungen führen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt „Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis“ wird das Verzerrungspotential aufgrund des offenen Designs der Studie sowie der Operationalisierung auf der Basis von preferred terms als hoch eingeordnet.

Endpunkt: Patienten mit kardialen Störungen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Für den Endpunkt „Patienten mit kardialen Störungen“ wird das Verzerrungspotential trotz des offenen Designs der Studie und auf der Basis der SOCs als niedrig eingeordnet.

Endpunkt: Patienten mit vaskulären Störungen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Für den Endpunkt „Patienten mit vaskulären Störungen“ wird das Verzerrungspotential trotz des offenen Designs der Studie sowie der Operationalisierung auf der Basis der SOCs als niedrig eingeordnet.

Endpunkt: Patienten mit Störungen des Nervensystems

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Für den Endpunkte Endpunkt „Patienten mit Störungen des Nervensystems“ wird das Verzerrungspotential trotz des offenen Designs der Studie als niedrig beurteilt, da die Auswertung auf der Basis der systematischen Klassifikation von SOCs stattfand.

Endpunkt: Patienten mit symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Fraktur

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Durch das offene Design und die Verwendung von PTs zur Operationalisierung dieses Endpunkts ist ein zusätzlicher verzerrender Faktor anzunehmen. Dieser Endpunkt wurde zudem vom G-BA nachträglich gefordert.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die Auswertung des Endpunkts Patienten mit symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Fraktur wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein). Durch das offene Design und die Verwendung von PT zur Operationalisierung dieses Endpunkts ist ein zusätzlicher verzerrender Faktor anzunehmen. Insgesamt muss somit das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden.

Endpunkt: Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie (nach PTs, FAS, SAF)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die Verwendung von preferred terms bedingt ein hohes Verzerrungspotential.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die Auswertung des Endpunkts „Patienten mit Hyperkalzämie“ liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Verwendung von Preferred Terms bedingt ein hohes Verzerrungspotential, daher wird dieser Endpunkt als t hoch verzerrt beurteilt. .

Endpunkt: Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie (nach Laborwerten, FAS, SAF)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Für die Auswertung des Endpunkts „Patienten mit Hyperkalzämie“ liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die alleinige Auswertung auf Basis von Laborwerten wird jedoch trotz des offenen Designs der Studie mit einem niedrigen Verzerrungspotential bewertet.

Endpunkt: Patienten mit anhaltender symptomatischer Hyperkalzämie (FAS, SAF)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Für die Auswertung des Endpunkts „Patienten mit anhaltender symptomatischer Hyperkalzämie“ liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die alleinige Basierung auf Laborwerten, wie sie bei der anhaltenden symptomatischen Hyperkalzämie der Fall ist, wird jedoch trotz des offenen Designs der Studie mit einem niedrigen Verzerrungspotential bewertet.

Endpunkt: Patienten mit hyperkalzämischer Krise (FAS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Für die Auswertung des Endpunkts „Patienten mit Hyperkalzämischer Krise“ liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte vor. Der Endpunkt wurde auf der Basis von PTs in Verbindung mit der Meldung eines SUE definiert, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Daher wurde trotz des offenen Designs der Studie das Verzerrungspotential als niedrig bewertet.

Endpunkt: Compliance (70-120 %)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Eine subjektive Beeinflussung dieses Endpunkts kann aufgrund der Operationalisierung nicht ausgeschlossen werden.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für diese Studie besteht ein niedriges Verzerrungspotenzial auf Studienebene, Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung fehlen und das ITT-Prinzip wurde adäquate umgesetzt. Der Endpunkt „Compliance (70-120 %)“ ist jedoch subjektiv beeinflussbar, das Verzerrungspotenzial wurde aufgrund des offenen Designs der Studie daher als hoch beurteilt.

Compliance (80-120 %)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Eine subjektive Beeinflussung dieses Endpunkts kann aufgrund der Operationalisierung nicht ausgeschlossen werden.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für diese Studie besteht ein niedriges Verzerrungspotenzial auf Studienebene, Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung fehlen und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Der Endpunkt „Compliance (80-120 %)“ ist jedoch subjektiv beeinflussbar, das Verzerrungspotenzial wurde aufgrund des offenen Designs der Studie daher als hoch beurteilt.

Endpunkt: Veränderungen im Serumphosphatspiegel

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Bei niedrigem Verzerrungspotential auf Studienebene wurde auch der Endpunkt „Veränderungen im Serumphosphatspiegel“ als niedrig verzerrt beurteilt, da es sich um einen objektiv erfassbaren Parameter handelt und das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt war.

Endpunkt: Veränderungen im Serumkalziumspiegel

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Bei niedrigem Verzerrungspotential auf Studienebene wurde auch der Endpunkt „Veränderungen im Serumkalziumspiegel“ als niedrig verzerrt beurteilt, da es sich um einen objektiv erfassbaren Parameter handelt und das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt war.

Endpunkt: Patienten mit Hospitalisierung

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig bewertet. Für die Auswertung des Endpunkts Hospitalisierung liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Somit wurde für diesen objektiv erfassbaren Endpunkt trotz des offenen Designs der Studie das Verzerrungspotenzial als niedrig beurteilt.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Subjektive Endpunkte können zu Verzerrungen führen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Daten zur Lebensqualität wurden nur in Teil 1 der Studie 05A/05B erfasst, so dass in diesem Fall von einer niedrigen Verzerrung auf Studienebene ausgegangen werden kann. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss aber das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden, da subjektive Endpunkte durch das offene Design der Studie beeinflusst werden können (A)

Endpunkt: Tablettenlast („pill burden“)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig bewertet. Für die Auswertung des Endpunkts Tablettenlast liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Somit wurde für diesen objektiv erfassbaren Endpunkt trotz des offenen Designs der Studie das Verzerrungspotenzial als niedrig beurteilt.

Endpunkt: Endpunkt Patienten mit unerwünschtem Ereignis (UE)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Für subjektive Endpunkte ist zusätzlich eine Verzerrung durch das offene Design anzunehmen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Trotz eines niedrigen Verzerrungspotentials auf Studienebene sowie einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips, muss bei der offenen Studie für die Auswertung der Unerwünschten Ereignisse von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden.

Endpunkt: Endpunkt Patienten mit schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis (SUE)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Bei einem niedrigen Verzerrungspotenzial auf Studienebene, keinen Hinweisen auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte, sowie adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Patienten mit Therapieabbruch wegen unerwünschtem Ereignis (UE)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Für subjektive Endpunkte ist zusätzlich eine Verzerrung durch das offene Design anzunehmen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips für den Endpunkt Patienten mit Therapieabbruch wegen unerwünschtem Ereignis (UE) muss für diesen subjektiven Endpunkt zusätzlich eine Verzerrung durch das offene Design angenommen werden. Insgesamt muss somit das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden.

Endpunkt: Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: milde UE

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Für subjektive Endpunkte ist zusätzlich eine Verzerrung durch das offene Design anzunehmen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt „Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: milde UE“ wurde das Verzerrungspotential hoch bewertet, da bei der offenen Studie bei niedrigem Verzerrungspotential auf Studienebene und adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips hier ein subjektiv beeinflussbarer Endpunkt vorliegt.

Endpunkt: Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: moderate UE

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Für subjektive Endpunkte ist zusätzlich eine Verzerrung durch das offene Design anzunehmen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt „Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: moderate UE“ wurde das Verzerrungspotential hoch bewertet, da bei der offenen Studie bei niedrigem Verzerrungspotential auf Studienebene und adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips hier ein subjektiv beeinflussbarer Endpunkt vorliegt.

Endpunkt: Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: schwere UE

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Für subjektive Endpunkte ist zusätzlich eine Verzerrung durch das offene Design anzunehmen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt „Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: schwere UE“ wurde das Verzerrungspotential hoch bewertet, da bei der offenen Studie bei niedrigem Verzerrungspotential auf Studienebene und adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips hier ein subjektiv beeinflussbarer Endpunkt vorliegt.

Endpunkt: Patienten mit metabolischer Azidose

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen. (A)

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:

Es fand eine retrospektive Auswertung des Endpunktes auf Basis von PTs statt, waszu Verzerrungen führen kann.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotential vor. Der Endpunkt „Patienten mit metabolischer Azidose“ wurde retrospektiv auf der Basis eines PT ausgewertet und wird beim offenen Design der Studie als hoch verzerrt beurteilt.

Endpunkt: Patienten mit Hyperphosphatämie (nach PTs)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen. (A)

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:

Für die Analyse auf Basis der PTs wird für die retrospektive Auswertung ein hohes Verzerrungspotential angenommen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotential als niedrig bewertet. Für die Analyse auf Basis der PTs wird jedoch für die retrospektive Auswertung ein hohes Verzerrungspotential angenommen. (A)

Endpunkt: Patienten mit Hyperphosphatämie (nach Laborwerten)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen. (A)

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:

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotential als niedrig bewertet. Auch auf Endpunktebene wurde hier nur ein niedriges Verzerrungspotential angenommen, da es sich um einen objektiv erfassbaren Parameter (Beurteilung auf Basis von Laborwerten) handelt und das ITT-Prinzip adäquat angewendet wurde. (A)

Endpunkt: Patienten mit anhaltender Hyperphosphatämie

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen. (A)

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:

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotential als niedrig bewertet. Auch auf Endpunktebene wurde hier nur ein niedriges Verzerrungspotential angenommen, da es sich um einen objektiv erfassbaren Parameter (Beurteilung auf Basis von Laborwerten) handelt und das ITT-Prinzip adäquat angewendet wurde. (A)

Endpunkt: Patienten mit Hypophosphatämie (nach PTs)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen. (A)

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:

Für die Analyse auf Basis der PTs wird für die retrospektive Auswertung ein hohes Verzerrungspotential angenommen. (A)

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die Auswertung des Endpunkts „Patienten mit Hypophosphatämie“ liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Verwendung von preferred terms bedingt ein hohes Verzerrungspotential.

Endpunkt: Patienten mit Hypophosphatämie (nach Laborwerten)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen. (A)

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:

Für die Auswertung des Endpunkts „Patienten mit Hypophosphatämie“ liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die alleinige Basierung auf Laborwerten wird jedoch trotz des offenen Designs der Studie mit einem niedrigen Verzerrungspotential bewertet.

Endpunkt: Patienten mit anhaltender Hypophosphatämie

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen. (A)

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:

Für die Auswertung des Endpunkts „Patienten mit Hypophosphatämie“ liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die alleinige Basierung auf Laborwerten wird jedoch trotz des offenen Designs der Studie mit einem niedrigen Verzerrungspotential bewertet.

Endpunkt: Patienten mit Hypokalzämie (PTs)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen. (A)

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:

Die Operationalisierung auf Basis von preferred terms bedingt ein hohes Verzerrungspotential.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die Auswertung des Endpunkts „Patienten mit Hypokalzämie“ liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Verwendung von preferred terms bedingt ein hohes Verzerrungspotential. (A)

Endpunkt: Patienten mit Hypokalzämie (nach Laborwerten)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen. (A)

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:

Für die Auswertung des Endpunkts „Patienten mit Hypokalzämie“ liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die alleinige Operationalisierung auf Basis von Laborwerten wird jedoch trotz des offenen Designs der Studie mit einem niedrigen Verzerrungspotential bewertet. (A)

Endpunkt: Patienten mit Hyperparathyreoidismus (nach PTs)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen. (A)

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:

Die Verwendung von preferred terms bedingt ein hohes Verzerrungspotential.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die Auswertung des Endpunkts „Patienten mit Hyperparathyreoidismus“ liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Verwendung von preferred terms bedingt ein hohes Verzerrungspotential. (A)

Endpunkt: Patienten mit Hyperparathyreoidismus (nach Laborwerten)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen. (A)

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:

Für die Auswertung des Endpunkts „Patienten mit Hyperparathyreoidismus“ liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die alleinige Basierung auf Laborwerten wird jedoch trotz des offenen Designs der Studie mit einem niedrigen Verzerrungspotential bewertet. (A)

Endpunkt: Patienten mit Diarrhö: milde Diarrhö

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen. (A)

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:

Der Endpunkt wurde retrospektiv auf Basis von PTs ausgewertet. (A)

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotential vor. Der Endpunkt „Patienten mit Diarrhö: milde Diarrhö“ wurde retrospektiv auf der Basis von PTs ausgewertet und wird beim offenen Design der Studie als hoch verzerrt beurteilt.

Endpunkt: Patienten mit Diarrhö: moderate Diarrhö

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen. (A)

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:

Der Endpunkt wurde retrospektiv auf Basis von PTs ausgewertet. (A)

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotential vor. Der Endpunkt „Patienten mit Diarrhö: moderate Diarrhö“ wurde retrospektiv auf der Basis von PTs ausgewertet und wird beim offenen Design der Studie als hoch verzerrt beurteilt.

Endpunkt: Patienten mit Diarrhö: schwere Diarrhö

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen. (A)

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:

Der Endpunkt wurde retrospektiv auf Basis von PTs ausgewertet. (A)

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotential vor. Der Endpunkt „Patienten mit Diarrhö: schwere Diarrhö“ wurde retrospektiv auf der Basis von PTs ausgewertet und wird beim offenen Design der Studie als hoch verzerrt beurteilt.

Endpunkt: Patienten mit Übelkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen. (A)

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:

Der Endpunkt „Patienten mit Übelkeit“ wurde retrospektiv auf der Basis von PTs ausgewertet. (A)

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotential vor. Der Endpunkt „Patienten mit Übelkeit“ wurde retrospektiv auf der Basis von PTs ausgewertet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, weitere verzerrende Aspekte wurden nicht identifiziert. Dennoch wird aufgrund des offenen Designs der Studie das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt, der auf der Basis von PTs retrospektiv ausgewertet wurde, als hoch verzerrt beurteilt. (A)

Endpunkt: Patienten mit Übelkeit (SUE)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen. (A)

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:

Bei einem niedrigen Verzerrungspotential auf Studienebene, keinen Hinweisen auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte, sowie adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips wurde das Verzerrungspotential aufgrund der Operationalisierung auf der Basis von PTs in Verbindung mit der Meldung als SUE trotz des offenen Designs der Studie als niedrig bewertet.

Endpunkt: Patienten mit Erbrechen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen. (A)

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:

Der Endpunkt „Patienten mit Erbrechen“ wurde retrospektiv auf der Basis von PTs ausgewertet. (A)

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotential vor. Der Endpunkt „Patienten mit Erbrechen“ wurde retrospektiv auf der Basis von PTs ausgewertet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, weitere verzerrende Aspekte wurden nicht identifiziert. Dennoch wird aufgrund des offenen Designs der Studie das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt, der auf der Basis von PT retrospektiv ausgewertet wurde, als hoch verzerrt beurteilt. (A)

Endpunkt: Patienten mit Erbrechen (SUE)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen. (A)

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:

Bei einem niedrigen Verzerrungspotential auf Studienebene, keinen Hinweisen auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte, sowie adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips wurde das Verzerrungspotential aufgrund der Operationalisierung auf der Basis von PTs in Verbindung mit der Meldung als SUE trotz des offenen Designs der Studie als niedrig bewertet.

Endpunkt: Patienten mit verringertem Appetit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen. (A)

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:

Der Endpunkt „Patienten mit verringertem Appetit“ wurde retrospektiv auf der Basis von PTs ausgewertet. (A)

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotential vor. Der Endpunkt „Patienten mit verringertem Appetit“ wurde retrospektiv auf der Basis von PTs ausgewertet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, weitere verzerrende Aspekte wurden nicht identifiziert. Dennoch wird aufgrund des offenen Designs der Studie das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt, der auf der Basis von PT retrospektiv ausgewertet wurde, als hoch verzerrt beurteilt. (A)

Endpunkt: Patienten mit verringertem Appetit (SUE)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen. (A)

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:

Bei einem niedrigen Verzerrungspotential auf Studienebene, keinen Hinweisen auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte, sowie adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips wurde das Verzerrungspotential aufgrund der Operationalisierung auf der Basis von PTs in Verbindung mit der Meldung als SUE trotz des offenen Designs der Studie als niedrig bewertet.

Endpunkt: Patienten mit Obstipation

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen. (A)

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:

Der Endpunkt „Patienten mit Obstipation“ wurde retrospektiv auf der Basis von PTs ausgewertet. (A)

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotential vor. Der Endpunkt „Patienten mit Obstipation“ wurde retrospektiv auf der Basis von PTs ausgewertet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, weitere verzerrende Aspekte wurden nicht identifiziert. Dennoch wird aufgrund des offenen Designs der Studie das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt, der auf der Basis von PTs retrospektiv ausgewertet wurde, als hoch verzerrt beurteilt. (A)

Endpunkt: Patienten mit Obstipation (SUE)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen. (A)

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:

Bei einem niedrigen Verzerrungspotential auf Studienebene, keinen Hinweisen auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte, sowie adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips wurde das Verzerrungspotential aufgrund der Operationalisierung auf der Basis von PTs in Verbindung mit der Meldung als SUE trotz des offenen Designs der Studie als niedrig bewertet.

Endpunkt: Patienten mit gastrointestinalen Störungen (SUE)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen. (A)

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:

Bei einem niedrigen Verzerrungspotential auf Studienebene, keinen Hinweisen auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte, sowie adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips wurde das Verzerrungspotential aufgrund der Operationalisierung auf der Basis von PTs in Verbindung mit der Meldung als SUE trotz des offenen Designs der Studie als niedrig bewertet.

Endpunkt: Patienten mit gastrointestinalen Blutungen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen. (A)

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:

Der Endpunkt „Patienten mit gastrointestinalen Blutungen“ wurde auf der Basis von PTs ausgewertet. (A)

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotential vor. Der Endpunkt „Patienten mit gastrointestinalen Blutungen“ wurde auf der Basis von PTs ausgewertet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, weitere verzerrende Aspekte wurden nicht identifiziert. Dennoch wird aufgrund des offenen Designs der Studie und der Verwendung von PTs das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als hoch verzerrt beurteilt. (A)

Endpunkt: Patienten mit Hyperkaliämie

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen. (A)

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:

Der Endpunkt „Patienten mit Hyperkaliämie“ wurde auf der Basis von PTs ausgewertet. (A)

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung erfolgte auf Basis von PTs und somit wurde das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt mit hoch bewertet. (A)

Endpunkt: Patienten mit Anämie

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen. (A)

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:

Die Verwendung von PTs führt für diesen Endpunkt zu der Beurteilung des Verzerrungspotentials als hoch. (A)

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotential vor. Der Endpunkt „Patienten mit Anämie" wurde auf der Basis von PTs ausgewertet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, weitere verzerrende Aspekte wurden nicht identifiziert. Die Verwendung von PTs führt zu der Beurteilung des Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als hoch. (A)

Endpunkt: Patienten mit Anämie (SUE)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen. (A)

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:

Bei einem niedrigen Verzerrungspotential auf Studienebene, keinen Hinweisen auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte, sowie adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips wurde das Verzerrungspotential aufgrund der Operationalisierung auf der Basis von PTs in Verbindung mit der Meldung als SUE trotz des offenen Designs der Studie als niedrig bewertet.

Tabelle 4-500 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für <Teil 1 der Studie PA-CL-05A/05B (PA-CL-05A) Teilpopulation A2>

Teilpopulation A2 des ersten Teils der Studie PA-CL-05A/05B (PA-CL-05A)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht: Clinical Study Report Open-label, Randomised, Active-controlled, Parallel Group, Multicentre Phase 3 Studies to Investigate the Long-term Safety, Tolerability and Efficacy of PA21 Compared with Sevelamer Carbonate in Dialysis Patients with Hyperphosphataemia. An Integrated Report for Study PA-CL-05A and Extension Study PA-CL-05B. Amendment 1: 1 August 2013 Original version: 3 May [Vifor Pharma 2013]	A
Publikation zum ersten Teil der Studie PA-CL-05A/05B (PA-CL-05A): Für die Auswertung der Teilpopulation A2 liegt keine Publikation vor.	

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 erfolgte eine Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B). (A)

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> 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:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.(A)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt.

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:

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder weitere verzerrende Faktoren wurden nicht festgestellt Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde daher als niedrig beurteilt.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtmortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Bei einem niedrigen Verzerrungspotenzial auf Studienebene, keinen Hinweisen auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte, sowie adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ trotz des offenen Designs der Studie als niedrig beurteilt, da die Mortalität einen objektiv erfassbaren Endpunkt darstellt.(A)

Endpunkt: Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die Operationalisierung auf Basis von PTs kann zu Verzerrungen führen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt „Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis“ wird das Verzerrungspotential aufgrund des offenen Designs der Studie sowie der Operationalisierung auf der Basis von preferred terms als hoch eingeordnet.

Endpunkt: Patienten mit kardialen Störungen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Für den Endpunkt „Patienten mit kardialen Störungen“ wird das Verzerrungspotential trotz des offenen Designs der Studie und auf der Basis der SOCs als niedrig eingeordnet.

Endpunkt: Patienten mit vaskulären Störungen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Für den Endpunkt „Patienten mit vaskulären Störungen“ wird das Verzerrungspotential trotz des offenen Designs der Studie sowie der Operationalisierung auf der Basis der SOCs als niedrig eingeordnet.

Endpunkt: Patienten mit Störungen des Nervensystems

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Für den Endpunkte Endpunkt „Patienten mit Störungen des Nervensystems“ wird das Verzerrungspotential trotz des offenen Designs der Studie als niedrig beurteilt, da die Auswertung auf der Basis der systematischen Klassifikation von SOCs stattfand.

Endpunkt: Patienten mit symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Fraktur

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Durch das offene Design und die Verwendung von PTs zur Operationalisierung dieses Endpunkts ist ein zusätzlicher verzerrender Faktor anzunehmen. Dieser Endpunkt wurde zudem vom G-BA nachträglich gefordert.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die Auswertung des Endpunkts Patienten mit symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Fraktur wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein). Durch das offene Design und die Verwendung von PT zur Operationalisierung dieses Endpunkts ist ein zusätzlicher verzerrender Faktor anzunehmen. Insgesamt muss somit das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden.

Endpunkt: Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie (nach PTs, FAS, SAF)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die Verwendung von preferred terms bedingt ein hohes Verzerrungspotential.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die Auswertung des Endpunkts „Patienten mit Hyperkalzämie“ liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Verwendung von Preferred Terms bedingt ein hohes Verzerrungspotential, daher wird dieser Endpunkt als t hoch verzerrt beurteilt. .

Endpunkt: Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie (nach Laborwerten, FAS, SAF)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Für die Auswertung des Endpunkts „Patienten mit Hyperkalzämie“ liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die alleinige Auswertung auf Basis von Laborwerten wird jedoch trotz des offenen Designs der Studie mit einem niedrigen Verzerrungspotential bewertet.

Endpunkt: Patienten mit anhaltender symptomatischer Hyperkalzämie (FAS, SAF)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Für die Auswertung des Endpunkts „Patienten mit anhaltender symptomatischer Hyperkalzämie“ liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die alleinige Basierung auf Laborwerten, wie sie bei der anhaltenden symptomatischen Hyperkalzämie der Fall ist, wird jedoch trotz des offenen Designs der Studie mit einem niedrigen Verzerrungspotential bewertet.

Endpunkt: Patienten mit hyperkalzämischer Krise (FAS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Für die Auswertung des Endpunkts „Patienten mit Hyperkalzämischer Krise“ liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte vor. Der Endpunkt wurde auf der Basis von PTs in Verbindung mit der Meldung eines SUE definiert, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Daher wurde trotz des offenen Designs der Studie das Verzerrungspotential als niedrig bewertet.

Endpunkt: Compliance (70-120 %)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Eine subjektive Beeinflussung dieses Endpunkts kann aufgrund der Operationalisierung nicht ausgeschlossen werden.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für diese Studie besteht ein niedriges Verzerrungspotenzial auf Studienebene, Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung fehlen und das ITT-Prinzip wurde adäquate umgesetzt. Der Endpunkt „Compliance (70-120 %)“ ist jedoch subjektiv beeinflussbar, das Verzerrungspotenzial wurde aufgrund des offenen Designs der Studie daher als hoch beurteilt.

Compliance (80-120 %)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Eine subjektive Beeinflussung dieses Endpunkts kann aufgrund der Operationalisierung nicht ausgeschlossen werden.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für diese Studie besteht ein niedriges Verzerrungspotenzial auf Studienebene, Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung fehlen und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Der Endpunkt „Compliance (80-120 %)“ ist jedoch subjektiv beeinflussbar, das Verzerrungspotenzial wurde aufgrund des offenen Designs der Studie daher als hoch beurteilt.

Endpunkt: Veränderungen im Serumphosphatspiegel

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Bei niedrigem Verzerrungspotential auf Studienebene wurde auch der Endpunkt „Veränderungen im Serumphosphatspiegel“ als niedrig verzerrt beurteilt, da es sich um einen objektiv erfassbaren Parameter handelt und das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt war.

Endpunkt: Veränderungen im Serumkalziumspiegel

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Bei niedrigem Verzerrungspotential auf Studienebene wurde auch der Endpunkt „Veränderungen im Serumkalziumspiegel“ als niedrig verzerrt beurteilt, da es sich um einen objektiv erfassbaren Parameter handelt und das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt war.

Endpunkt: Patienten mit Hospitalisierung

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig bewertet. Für die Auswertung des Endpunkts Hospitalisierung liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Somit wurde für diesen objektiv erfassbaren Endpunkt trotz des offenen Designs der Studie das Verzerrungspotenzial als niedrig beurteilt.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Subjektive Endpunkte können zu Verzerrungen führen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Daten zur Lebensqualität wurden nur in Teil 1 der Studie 05A/05B erfasst, so dass in diesem Fall von einer niedrigen Verzerrung auf Studienebene ausgegangen werden kann. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss aber das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden, da subjektive Endpunkte durch das offene Design der Studie beeinflusst werden können (A)

Endpunkt: Tablettenlast („pill burden“)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig bewertet. Für die Auswertung des Endpunkts Tablettenlast liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Somit wurde für diesen objektiv erfassbaren Endpunkt trotz des offenen Designs der Studie das Verzerrungspotenzial als niedrig beurteilt.

Endpunkt: Endpunkt Patienten mit unerwünschtem Ereignis (UE)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Für subjektive Endpunkte ist zusätzlich eine Verzerrung durch das offene Design anzunehmen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Trotz eines niedrigen Verzerrungspotentials auf Studienebene sowie einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips, muss bei der offenen Studie für die Auswertung der Unerwünschten Ereignisse von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden.

Endpunkt: Endpunkt Patienten mit schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis (SUE)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Bei einem niedrigen Verzerrungspotenzial auf Studienebene, keinen Hinweisen auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte, sowie adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Patienten mit Therapieabbruch wegen unerwünschtem Ereignis (UE)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Für subjektive Endpunkte ist zusätzlich eine Verzerrung durch das offene Design anzunehmen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips für den Endpunkt Patienten mit Therapieabbruch wegen unerwünschtem Ereignis (UE) muss für diesen subjektiven Endpunkt zusätzlich eine Verzerrung durch das offene Design angenommen werden. Insgesamt muss somit das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden.

Endpunkt: Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: milde UE

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Für subjektive Endpunkte ist zusätzlich eine Verzerrung durch das offene Design anzunehmen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt „Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: milde UE“ wurde das Verzerrungspotential hoch bewertet, da bei der offenen Studie bei niedrigem Verzerrungspotential auf Studienebene und adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips hier ein subjektiv beeinflussbarer Endpunkt vorliegt.

Endpunkt: Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: moderate UE

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Für subjektive Endpunkte ist zusätzlich eine Verzerrung durch das offene Design anzunehmen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt „Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: moderate UE“ wurde das Verzerrungspotential hoch bewertet, da bei der offenen Studie bei niedrigem Verzerrungspotential auf Studienebene und adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips hier ein subjektiv beeinflussbarer Endpunkt vorliegt.

Endpunkt: Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: schwere UE

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Für subjektive Endpunkte ist zusätzlich eine Verzerrung durch das offene Design anzunehmen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt „Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: schwere UE“ wurde das Verzerrungspotential hoch bewertet, da bei der offenen Studie bei niedrigem Verzerrungspotential auf Studienebene und adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips hier ein subjektiv beeinflussbarer Endpunkt vorliegt.

Endpunkt: Patienten mit metabolischer Azidose

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen. (A)

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:

Es fand eine retrospektive Auswertung des Endpunktes auf Basis von PTs statt, waszu Verzerrungen führen kann.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotential vor. Der Endpunkt „Patienten mit metabolischer Azidose“ wurde retrospektiv auf der Basis eines PT ausgewertet und wird beim offenen Design der Studie als hoch verzerrt beurteilt.

Endpunkt: Patienten mit Hyperphosphatämie (nach PTs)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen. (A)

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:

Für die Analyse auf Basis der PTs wird für die retrospektive Auswertung ein hohes Verzerrungspotential angenommen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotential als niedrig bewertet. Für die Analyse auf Basis der PTs wird jedoch für die retrospektive Auswertung ein hohes Verzerrungspotential angenommen. (A)

Endpunkt: Patienten mit Hyperphosphatämie (nach Laborwerten)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen. (A)

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:

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotential als niedrig bewertet. Auch auf Endpunktebene wurde hier nur ein niedriges Verzerrungspotential angenommen, da es sich um einen objektiv erfassbaren Parameter (Beurteilung auf Basis von Laborwerten) handelt und das ITT-Prinzip adäquat angewendet wurde. (A)

Endpunkt: Patienten mit anhaltender Hyperphosphatämie

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen. (A)

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:

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotential als niedrig bewertet. Auch auf Endpunktebene wurde hier nur ein niedriges Verzerrungspotential angenommen, da es sich um einen objektiv erfassbaren Parameter (Beurteilung auf Basis von Laborwerten) handelt und das ITT-Prinzip adäquat angewendet wurde. (A)

Endpunkt: Patienten mit Hypophosphatämie (nach PTs)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen. (A)

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:

Für die Analyse auf Basis der PTs wird für die retrospektive Auswertung ein hohes Verzerrungspotential angenommen. (A)

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die Auswertung des Endpunkts „Patienten mit Hypophosphatämie“ liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Verwendung von preferred terms bedingt ein hohes Verzerrungspotential.

Endpunkt: Patienten mit Hypophosphatämie (nach Laborwerten)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen. (A)

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:

Für die Auswertung des Endpunkts „Patienten mit Hypophosphatämie“ liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die alleinige Basierung auf Laborwerten wird jedoch trotz des offenen Designs der Studie mit einem niedrigen Verzerrungspotential bewertet.

Endpunkt: Patienten mit anhaltender Hypophosphatämie

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen. (A)

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:

Für die Auswertung des Endpunkts „Patienten mit Hypophosphatämie“ liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die alleinige Basierung auf Laborwerten wird jedoch trotz des offenen Designs der Studie mit einem niedrigen Verzerrungspotential bewertet.

Endpunkt: Patienten mit Hypokalzämie (PTs)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen. (A)

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:

Die Operationalisierung auf Basis von preferred terms bedingt ein hohes Verzerrungspotential.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die Auswertung des Endpunkts „Patienten mit Hypokalzämie“ liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Verwendung von preferred terms bedingt ein hohes Verzerrungspotential. (A)

Endpunkt: Patienten mit Hypokalzämie (nach Laborwerten)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen. (A)

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:

Für die Auswertung des Endpunkts „Patienten mit Hypokalzämie“ liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die alleinige Operationalisierung auf Basis von Laborwerten wird jedoch trotz des offenen Designs der Studie mit einem niedrigen Verzerrungspotential bewertet. (A)

Endpunkt: Patienten mit Hyperparathyreoidismus (nach PTs)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen. (A)

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:

Die Verwendung von preferred terms bedingt ein hohes Verzerrungspotential.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die Auswertung des Endpunkts „Patienten mit Hyperparathyreoidismus“ liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Verwendung von preferred terms bedingt ein hohes Verzerrungspotential. (A)

Endpunkt: Patienten mit Hyperparathyreoidismus (nach Laborwerten)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen. (A)

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:

Für die Auswertung des Endpunkts „Patienten mit Hyperparathyreoidismus“ liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die alleinige Basierung auf Laborwerten wird jedoch trotz des offenen Designs der Studie mit einem niedrigen Verzerrungspotential bewertet. (A)

Endpunkt: Patienten mit Diarrhö: milde Diarrhö

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen. (A)

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:

Der Endpunkt wurde retrospektiv auf Basis von PTs ausgewertet. (A)

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotential vor. Der Endpunkt „Patienten mit Diarrhö: milde Diarrhö“ wurde retrospektiv auf der Basis von PTs ausgewertet und wird beim offenen Design der Studie als hoch verzerrt beurteilt.

Endpunkt: Patienten mit Diarrhö: moderate Diarrhö

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen. (A)

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:

Der Endpunkt wurde retrospektiv auf Basis von PTs ausgewertet. (A)

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotential vor. Der Endpunkt „Patienten mit Diarrhö: moderate Diarrhö“ wurde retrospektiv auf der Basis von PTs ausgewertet und wird beim offenen Design der Studie als hoch verzerrt beurteilt.

Endpunkt: Patienten mit Diarrhö: schwere Diarrhö

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen. (A)

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:

Der Endpunkt wurde retrospektiv auf Basis von PTs ausgewertet. (A)

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotential vor. Der Endpunkt „Patienten mit Diarrhö: schwere Diarrhö“ wurde retrospektiv auf der Basis von PTs ausgewertet und wird beim offenen Design der Studie als hoch verzerrt beurteilt.

Endpunkt: Patienten mit Übelkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen. (A)

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:

Der Endpunkt „Patienten mit Übelkeit“ wurde retrospektiv auf der Basis von PTs ausgewertet. (A)

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotential vor. Der Endpunkt „Patienten mit Übelkeit“ wurde retrospektiv auf der Basis von PTs ausgewertet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, weitere verzerrende Aspekte wurden nicht identifiziert. Dennoch wird aufgrund des offenen Designs der Studie das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt, der auf der Basis von PTs retrospektiv ausgewertet wurde, als hoch verzerrt beurteilt. (A)

Endpunkt: Patienten mit Übelkeit (SUE)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen. (A)

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:

Bei einem niedrigen Verzerrungspotential auf Studienebene, keinen Hinweisen auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte, sowie adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips wurde das Verzerrungspotential aufgrund der Operationalisierung auf der Basis von PTs in Verbindung mit der Meldung als SUE trotz des offenen Designs der Studie als niedrig bewertet.

Endpunkt: Patienten mit Erbrechen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen. (A)

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:

Der Endpunkt „Patienten mit Erbrechen“ wurde retrospektiv auf der Basis von PTs ausgewertet. (A)

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotential vor. Der Endpunkt „Patienten mit Erbrechen“ wurde retrospektiv auf der Basis von PTs ausgewertet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, weitere verzerrende Aspekte wurden nicht identifiziert. Dennoch wird aufgrund des offenen Designs der Studie das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt, der auf der Basis von PT retrospektiv ausgewertet wurde, als hoch verzerrt beurteilt. (A)

Endpunkt: Patienten mit Erbrechen (SUE)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen. (A)

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:

Bei einem niedrigen Verzerrungspotential auf Studienebene, keinen Hinweisen auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte, sowie adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips wurde das Verzerrungspotential aufgrund der Operationalisierung auf der Basis von PTs in Verbindung mit der Meldung als SUE trotz des offenen Designs der Studie als niedrig bewertet.

Endpunkt: Patienten mit verringertem Appetit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen. (A)

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:

Der Endpunkt „Patienten mit verringertem Appetit“ wurde retrospektiv auf der Basis von PTs ausgewertet. (A)

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotential vor. Der Endpunkt „Patienten mit verringertem Appetit“ wurde retrospektiv auf der Basis von PTs ausgewertet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, weitere verzerrende Aspekte wurden nicht identifiziert. Dennoch wird aufgrund des offenen Designs der Studie das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt, der auf der Basis von PT retrospektiv ausgewertet wurde, als hoch verzerrt beurteilt. (A)

Endpunkt: Patienten mit verringertem Appetit (SUE)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen. (A)

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:

Bei einem niedrigen Verzerrungspotential auf Studienebene, keinen Hinweisen auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte, sowie adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips wurde das Verzerrungspotential aufgrund der Operationalisierung auf der Basis von PTs in Verbindung mit der Meldung als SUE trotz des offenen Designs der Studie als niedrig bewertet.

Endpunkt: Patienten mit Obstipation

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen. (A)

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:

Der Endpunkt „Patienten mit Obstipation“ wurde retrospektiv auf der Basis von PTs ausgewertet. (A)

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotential vor. Der Endpunkt „Patienten mit Obstipation“ wurde retrospektiv auf der Basis von PTs ausgewertet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, weitere verzerrende Aspekte wurden nicht identifiziert. Dennoch wird aufgrund des offenen Designs der Studie das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt, der auf der Basis von PTs retrospektiv ausgewertet wurde, als hoch verzerrt beurteilt. (A)

Endpunkt: Patienten mit Obstipation (SUE)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen. (A)

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:

Bei einem niedrigen Verzerrungspotential auf Studienebene, keinen Hinweisen auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte, sowie adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips wurde das Verzerrungspotential aufgrund der Operationalisierung auf der Basis von PTs in Verbindung mit der Meldung als SUE trotz des offenen Designs der Studie als niedrig bewertet.

Endpunkt: Patienten mit gastrointestinalen Störungen (SUE)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen. (A)

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:

Bei einem niedrigen Verzerrungspotential auf Studienebene, keinen Hinweisen auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte, sowie adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips wurde das Verzerrungspotential aufgrund der Operationalisierung auf der Basis von PTs in Verbindung mit der Meldung als SUE trotz des offenen Designs der Studie als niedrig bewertet.

Endpunkt: Patienten mit gastrointestinalen Blutungen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen. (A)

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:

Der Endpunkt „Patienten mit gastrointestinalen Blutungen“ wurde auf der Basis von PTs ausgewertet. (A)

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotential vor. Der Endpunkt „Patienten mit gastrointestinalen Blutungen“ wurde auf der Basis von PTs ausgewertet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, weitere verzerrende Aspekte wurden nicht identifiziert. Dennoch wird aufgrund des offenen Designs der Studie und der Verwendung von PTs das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als hoch verzerrt beurteilt. (A)

Endpunkt: Patienten mit Hyperkaliämie

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen. (A)

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:

Der Endpunkt „Patienten mit Hyperkaliämie“ wurde auf der Basis von PTs ausgewertet. (A)

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung erfolgte auf Basis von PTs und somit wurde das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt mit hoch bewertet. (A)

Endpunkt: Patienten mit Anämie

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen. (A)

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:

Die Verwendung von PTs führt für diesen Endpunkt zu der Beurteilung des Verzerrungspotentials als hoch. (A)

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotential vor. Der Endpunkt „Patienten mit Anämie" wurde auf der Basis von PTs ausgewertet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, weitere verzerrende Aspekte wurden nicht identifiziert. Die Verwendung von PTs führt zu der Beurteilung des Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als hoch. (A)

Endpunkt: Patienten mit Anämie (SUE)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen. (A)

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:

Bei einem niedrigen Verzerrungspotential auf Studienebene, keinen Hinweisen auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte, sowie adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips wurde das Verzerrungspotential aufgrund der Operationalisierung auf der Basis von PTs in Verbindung mit der Meldung als SUE trotz des offenen Designs der Studie als niedrig bewertet.

Tabelle 4-501 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <PA-CL-05A/05B Gesamtpopulation>

Studie: PA-CL-05A/05B

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht: Clinical Study Report Open-label, Randomised, Active-controlled, Parallel Group, Multicentre Phase 3 Studies to Investigate the Long-term Safety, Tolerability and Efficacy of PA21 Compared with Sevelamer Carbonate in Dialysis Patients with Hyperphosphataemia. An Integrated Report for Study PA-CL-05A and Extension Study PA-CL-05B. Amendment 1: 1 August 2013 Original version: 3 May [Vifor Pharma 2013]	A
Publikation zur Studie PA-CL-05A/05B: Eine Publikation zur integrierten Auswertung der Studie PA-CL-05A/05B liegt noch nicht vor.	

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 erfolgte eine Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) und Teil 2 (PA-CL-05B) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B). (A)

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.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.(A)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen. (A)

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das Verzerrungspotential dieser Studie insgesamt als „hoch“ beurteilt werden.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtmortalität

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen. (A)

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

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden. (A)

Endpunkt: Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden

müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen. (A)

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-

Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden. (A)

Endpunkt: Patienten mit kardialen Störungen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen. (A)

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied.Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden. (A)

Endpunkt: Patienten mit vaskulären Störungen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen. (A)

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden. (A)

Endpunkt: Patienten mit Störungen des Nervensystems

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen. (A)

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das

Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden. (A)

Endpunkt: Patienten mit symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Fraktur

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen. Durch das offene Design und die Verwendung von PT zur Operationalisierung dieses Endpunkts ist ein zusätzlicher verzerrender Faktor anzunehmen

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Durch das offene Design und die Verwendung von PT zur Operationalisierung dieses Endpunkts ist ein zusätzlicher verzerrender Faktor anzunehmen. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden. (A)

Endpunkt: Patienten mit symptomatischer Hypercalcämie (nach PTs, FAS, SAF)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen. Durch das offene Design und die Verwendung von PT zur Operationalisierung dieses Endpunkts ist ein zusätzlicher verzerrender Faktor anzunehmen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Durch das offene Design und die Verwendung von PTs zur Operationalisierung dieses Endpunkts ist ein zusätzlicher verzerrender Faktor anzunehmen.. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden. (A)

Endpunkt: Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie (nach Laborwerten, FAS, SAF)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch" bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) und der Auswertung anhand von Laborwerten muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden. (A)

Endpunkt: Patienten mit anhaltender Hyperkalzämie (nach Laborwerten, FAS, SAF)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) und der Auswertung auf Basis von Laborwerten muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden. (A)

Endpunkt: Patienten mit hyperkalzämischer Krise (FAS, FAS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) und der Auswertung auf Basis von PTs und der gleichzeitigen Meldung des Ereignisses als SUE muss somit das Verzerrungspotential auch

für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden. (A)

Endpunkt: Compliance (70-120 %)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen. Durch das offene Design und die subjektiv zu beeinflussende Operationalisierung dieses Endpunkts ist ein zusätzlicher verzerrender Faktor anzunehmen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden. (A)

Compliance (80-120 %)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen. Durch das offene Design und die subjektiv zu beeinflussende Operationalisierung dieses Endpunkts ist ein zusätzlicher verzerrender Faktor anzunehmen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden. (A)

Endpunkt: Veränderungen im Serumphosphatspiegel

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten

(55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) und der Operationalisierung anhand von Laborparametern muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden. (A)

Endpunkt: Veränderungen im Serumkalziumspiegel

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) und der Operationalisierung anhand von Laborparametern muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden. (A)

Endpunkt: Patienten mit Hospitalisierung

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen. (A)

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) und der Operationalisierung als objektiv erfassbarer Parameter muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden. (A)

Endpunkt: Tablettenlast („pill burden“)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen. (A)

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen. Durch das offene Design und die Verwendung von PT zur Operationalisierung dieses Endpunkts ist ein zusätzlicher verzerrender Faktor anzunehmen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil

2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden. (A)

Endpunkt: Endpunkt Patienten mit unerwünschtem Ereignis (UE)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen. Durch das offene Design und den subjektiven Charakter dieses Endpunkts ist ein zusätzlicher verzerrender Faktor anzunehmen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden. (A)

Endpunkt: Endpunkt Patienten mit schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis (UE)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden. (A)

Endpunkt: Patienten mit Therapieabbruch wegen unerwünschtem Ereignis (UE)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-

Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen..Für subjektive Endpunkte ist zusätzlich eine Verzerrung durch das offene Design anzunehmen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Bei adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips für den Endpunkt Patienten mit Therapieabbruch wegen unerwünschtem Ereignis (UE) muss für

diesen subjektiven Endpunkt zusätzlich eine Verzerrung durch das offene Design angenommen werden. Insgesamt muss somit das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden.

Endpunkt: Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: milde UE

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen. Für subjektive Endpunkte ist zusätzlich eine Verzerrung durch das offene Design anzunehmen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden. (A)

Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips für den Endpunkt Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad muss für diesen subjektiven Endpunkt zusätzlich eine Verzerrung durch das offene Design angenommen werden, so dass das Verzerrungspotential als hoch beurteilt wird.

Endpunkt: Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: moderate UE

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen. Operationalisierung dieses Endpunkts ist ein zusätzlicher verzerrender Faktor anzunehmen. Für subjektive Endpunkte ist zusätzlich eine Verzerrung durch das offene Design anzunehmen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden. (A)

Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips für den Endpunkt Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad muss für diesen subjektiven Endpunkt zusätzlich eine Verzerrung durch das offene Design angenommen werden, so dass das Verzerrungspotential als hoch beurteilt wird.

Endpunkt: Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: schwere UE

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen. Für subjektive Endpunkte ist zusätzlich eine Verzerrung durch das offene Design anzunehmen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden.

Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips für den Endpunkt Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad muss für diesen subjektiven Endpunkt zusätzlich eine Verzerrung durch das offene Design angenommen werden, so dass das Verzerrungspotential als hoch beurteilt wird.

Endpunkt: Patienten mit metabolischer Azidose

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen. Durch das offene Design und die Verwendung von PT zur Operationalisierung dieses Endpunkts ist ein zusätzlicher verzerrender Faktor anzunehmen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Durch das offene Design und die Verwendung von PT zur Operationalisierung dieses Endpunkts ist ein zusätzlicher verzerrender Faktor anzunehmen.. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden. (A)

Endpunkt: Patienten mit Hyperphosphatämie (nach PTs)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen. Durch das offene Design und die Verwendung von PT zur Operationalisierung dieses Endpunkts ist ein zusätzlicher verzerrender Faktor anzunehmen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Die Operationalisierung anhand von PTs ist aufgrund des offenen Studiendesigns ein zusätzlicher verzerrender Faktor. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden. (A)

Endpunkt: Patienten Hyperphosphatämie (nach Laborwerten)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen. D

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) und der Operationalisierung anhand von Laborwerten muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden. (A)

Endpunkt: Patienten mit anhaltender Hyperphosphatämie

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) und der Operationalisierung anhand von Laborparametern muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden. (A)

Endpunkt: Patienten mit Hypophosphatämie (nach Laborwerten)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann

potentiell zu einer hohen Verzerrung führen..Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) und der Operationalisierung anhand von Laborparametern muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden. (A)

Patienten mit Hypophosphatämie (nach PTs)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen. Durch das offene Design und die Verwendung von PT zur Operationalisierung dieses Endpunkts ist ein zusätzlicher verzerrender Faktor anzunehmen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Die Operationalisierung anhand von PTs führt zu einem zusätzlichen Verzerrungsfaktor. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden. (A)

Patienten mit anhaltender Hypophosphatämie

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) und der Operationalisierung anhand von Laborparametern muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden. (A)

Endpunkt: Patienten mit Hypocalcämie (nach PTs)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden

müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen. Die Auswertung anhand von PTs führt bei offenem Studiendesign zu einem zusätzlichen Verzerrungsfaktor.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Die Operationalisierung anhand von PTs

führt zu einem zusätzlichen Verzerrungsfaktor. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden. (A)

Endpunkt: Patienten mit Hypokalzämie (nachLaborwerten)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) und der Auswertung anhand von Laborparametern muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden. (A)

Endpunkt: Patienten mit Hyperparathyreoidismus (nach PTs)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen. Die Operationalisierung anhand von PTs führt bei offenem Studiendesign zu einem zusätzlichen Verzerrungsfaktor.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden. Ein zusätzlicher Verzerrungsfaktor ergibt sich durch die Operationalisierung anhand von PTs.

Patienten mit Hyperparathyreoidismus (nach Laborwerten))

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-

Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) und der Operationalisierung anhand von Laborparametern muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden. (A)

Endpunkt: Patienten mit Diarrhö: milde Diarrhö

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen. Ein zusätzlicher Verzerrungsfaktor ergibt sich durch die Operationalisierung anhand von PTs.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Ein zusätzlicher Verzerrungsfaktor ergibt sich durch die Operationalisierung anhand von PTs. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden. (A)

Endpunkt: Patienten mit Diarrhö: moderate Diarrhö

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen. . Ein zusätzlicher Verzerrungsfaktor ergibt sich durch die Operationalisierung anhand von PTs.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Ein zusätzlicher Verzerrungsfaktor ergibt sich durch die Operationalisierung anhand von PTs. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden. (A)

Endpunkt: Patienten mit Diarrhö: schwere Diarrhö

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen. . Ein zusätzlicher Verzerrungsfaktor ergibt sich durch die Operationalisierung anhand von PTs.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Ein zusätzlicher Verzerrungsfaktor

ergibt sich durch die Operationalisierung anhand von PTs. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden. (A)

Endpunkt: Patienten mit Übelkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen. . Ein zusätzlicher Verzerrungsfaktor ergibt sich durch die Operationalisierung anhand von PTs.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Ein zusätzlicher Verzerrungsfaktor ergibt sich durch die Operationalisierung anhand von PTs. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden. (A)

Endpunkt: Patienten mit Übelkeit (SUE)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden. (A)

Endpunkt: Patienten mit Erbrechen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-

Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen. . Ein zusätzlicher Verzerrungsfaktor ergibt sich durch die Operationalisierung anhand von PTs.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Ein zusätzlicher Verzerrungsfaktor ergibt sich durch die Operationalisierung anhand von PTs. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips

(alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden. (A)

Endpunkt: Patienten mit Erbrechen (SUE)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden. (A)

Endpunkt: Patienten mit verringertem Appetit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen. . Ein zusätzlicher Verzerrungsfaktor ergibt sich durch die Operationalisierung anhand von PTs.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Ein zusätzlicher Verzerrungsfaktor ergibt sich durch die Operationalisierung anhand von PTs. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden. (A)

Endpunkt: Patienten mit verringertem Appetit (SUE)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden. (A)

Endpunkt: Patienten mit Obstipation

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen. . Ein zusätzlicher Verzerrungsfaktor ergibt sich durch die Operationalisierung anhand von PTs.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Ein zusätzlicher Verzerrungsfaktor ergibt sich durch die Operationalisierung anhand von PTs. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden. (A)

Endpunkt: Patienten mit Obstipation (SUE)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden. (A)

Endpunkt: Patienten mit gastrointestinalen Störungen (SUE)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-

Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das

Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden. (A)

Endpunkt: Patienten mit gastrointestinalen Blutungen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen. . Ein zusätzlicher Verzerrungsfaktor ergibt sich durch die Operationalisierung anhand von PTs.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Ein zusätzlicher Verzerrungsfaktor ergibt sich durch die Operationalisierung anhand von PTs. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden. (A)

Endpunkt: Patienten mit Hyperkaliämie

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen. . Ein zusätzlicher Verzerrungsfaktor ergibt sich durch die Operationalisierung anhand von PTs.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Ein zusätzlicher Verzerrungsfaktor ergibt sich durch die Operationalisierung anhand von PTs. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden. (A)

Endpunkt: Patienten mit Anämie

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen. . Ein zusätzlicher Verzerrungsfaktor ergibt sich durch die Operationalisierung anhand von PTs.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Ein zusätzlicher Verzerrungsfaktor

ergibt sich durch die Operationalisierung anhand von PTs. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden. (A)

Endpunkt: Patienten mit Anämie (SUE)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen. PTs.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden. (A)

Tabelle 4-502 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <PA-CL-05A/05B Teilpopulation A2>

Teilpopulation A2 der Studie: PA-CL-05A/05B

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht: Clinical Study Report Open-label, Randomised, Active-controlled, Parallel Group, Multicentre Phase 3 Studies to Investigate the Long-term Safety, Tolerability and Efficacy of PA21 Compared with Sevelamer Carbonate in Dialysis Patients with Hyperphosphataemia. An Integrated Report for Study PA-CL-05A and Extension Study PA-CL-05B. Amendment 1: 1 August 2013 Original version: 3 May [Vifor Pharma 2013]	A
Publikation zur Studie PA-CL-05A/05B: Für die Auswertung der Teilpopulation A2 liegt keine Publikation vor.	

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 erfolgte eine Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) und Teil 2 (PA-CL-05B) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B). (A)

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.(A)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen. (A)

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das Verzerrungspotential dieser Studie insgesamt als „hoch“ beurteilt werden.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtmortalität

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen. (A)

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

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden. (A)

Endpunkt: Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden

müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen. (A)

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-

Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden. (A)

Endpunkt: Patienten mit kardialen Störungen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen. (A)

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied.Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden. (A)

Endpunkt: Patienten mit vaskulären Störungen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen. (A)

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden. (A)

Endpunkt: Patienten mit Störungen des Nervensystems

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen. (A)

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das

Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden. (A)

Endpunkt: Patienten mit symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Fraktur

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen. Durch das offene Design und die Verwendung von PT zur Operationalisierung dieses Endpunkts ist ein zusätzlicher verzerrender Faktor anzunehmen

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Durch das offene Design und die Verwendung von PT zur Operationalisierung dieses Endpunkts ist ein zusätzlicher verzerrender Faktor anzunehmen. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden. (A)

Endpunkt: Patienten mit symptomatischer Hypercalcämie (nach PTs, FAS, SAF)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen. Durch das offene Design und die Verwendung von PT zur Operationalisierung dieses Endpunkts ist ein zusätzlicher verzerrender Faktor anzunehmen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Durch das offene Design und die Verwendung von PTs zur Operationalisierung dieses Endpunkts ist ein zusätzlicher verzerrender Faktor anzunehmen.. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden. (A)

Endpunkt: Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie (nach Laborwerten, FAS, SAF)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch" bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) und der Auswertung anhand von Laborwerten muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden. (A)

Endpunkt: Patienten mit anhaltender Hyperkalzämie (nach Laborwerten, FAS, SAF)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) und der Auswertung auf Basis von Laborwerten muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden. (A)

Endpunkt: Patienten mit hyperkalzämischer Krise (FAS, FAS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) und der Auswertung auf Basis von PTs und der gleichzeitigen Meldung des Ereignisses als SUE muss somit das Verzerrungspotential auch

für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden. (A)

Endpunkt: Compliance (70-120 %)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen. Durch das offene Design und die subjektiv zu beeinflussende Operationalisierung dieses Endpunkts ist ein zusätzlicher verzerrender Faktor anzunehmen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden. (A)

Compliance (80-120 %)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen. Durch das offene Design und die subjektiv zu beeinflussende Operationalisierung dieses Endpunkts ist ein zusätzlicher verzerrender Faktor anzunehmen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden. (A)

Endpunkt: Veränderungen im Serumphosphatspiegel

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten

(55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) und der Operationalisierung anhand von Laborparametern muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden. (A)

Endpunkt: Veränderungen im Serumkalziumspiegel

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) und der Operationalisierung anhand von Laborparametern muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden. (A)

Endpunkt: Patienten mit Hospitalisierung

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen. (A)

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) und der Operationalisierung als objektiv erfassbarer Parameter muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden. (A)

Endpunkt: Tablettenlast („pill burden“)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen. (A)

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen. Durch das offene Design und die Verwendung von PT zur Operationalisierung dieses Endpunkts ist ein zusätzlicher verzerrender Faktor anzunehmen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil

2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden. (A)

Endpunkt: Endpunkt Patienten mit unerwünschtem Ereignis (UE)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen. Durch das offene Design und den subjektiven Charakter dieses Endpunkts ist ein zusätzlicher verzerrender Faktor anzunehmen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden. (A)

Endpunkt: Endpunkt Patienten mit schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis (UE)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden. (A)

Endpunkt: Patienten mit Therapieabbruch wegen unerwünschtem Ereignis (UE)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-

Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen..Für subjektive Endpunkte ist zusätzlich eine Verzerrung durch das offene Design anzunehmen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Bei adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips für den Endpunkt Patienten mit Therapieabbruch wegen unerwünschtem Ereignis (UE) muss für

diesen subjektiven Endpunkt zusätzlich eine Verzerrung durch das offene Design angenommen werden. Insgesamt muss somit das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden.

Endpunkt: Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: milde UE

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen. Für subjektive Endpunkte ist zusätzlich eine Verzerrung durch das offene Design anzunehmen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden. (A)

Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips für den Endpunkt Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad muss für diesen subjektiven Endpunkt zusätzlich eine Verzerrung durch das offene Design angenommen werden, so dass das Verzerrungspotential als hoch beurteilt wird.

Endpunkt: Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: moderate UE

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen. Operationalisierung dieses Endpunkts ist ein zusätzlicher verzerrender Faktor anzunehmen. Für subjektive Endpunkte ist zusätzlich eine Verzerrung durch das offene Design anzunehmen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden. (A)

Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips für den Endpunkt Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad muss für diesen subjektiven Endpunkt zusätzlich eine Verzerrung durch das offene Design angenommen werden, so dass das Verzerrungspotential als hoch beurteilt wird.

Endpunkt: Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad: schwere UE

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen. Für subjektive Endpunkte ist zusätzlich eine Verzerrung durch das offene Design anzunehmen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden.

Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips für den Endpunkt Patienten mit UE getrennt nach Schweregrad muss für diesen subjektiven Endpunkt zusätzlich eine Verzerrung durch das offene Design angenommen werden, so dass das Verzerrungspotential als hoch beurteilt wird.

Endpunkt: Patienten mit metabolischer Azidose

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen. Durch das offene Design und die Verwendung von PT zur Operationalisierung dieses Endpunkts ist ein zusätzlicher verzerrender Faktor anzunehmen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Durch das offene Design und die Verwendung von PT zur Operationalisierung dieses Endpunkts ist ein zusätzlicher verzerrender Faktor anzunehmen.. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden. (A)

Endpunkt: Patienten mit Hyperphosphatämie (nach PTs)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen. Durch das offene Design und die Verwendung von PT zur Operationalisierung dieses Endpunkts ist ein zusätzlicher verzerrender Faktor anzunehmen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Die Operationalisierung anhand von PTs ist aufgrund des offenen Studiendesigns ein zusätzlicher verzerrender Faktor. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden. (A)

Endpunkt: Patienten Hyperphosphatämie (nach Laborwerten)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen. D

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) und der Operationalisierung anhand von Laborwerten muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden. (A)

Endpunkt: Patienten mit anhaltender Hyperphosphatämie

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) und der Operationalisierung anhand von Laborparametern muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden. (A)

Endpunkt: Patienten mit Hypophosphatämie (nach Laborwerten)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann

potentiell zu einer hohen Verzerrung führen..Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) und der Operationalisierung anhand von Laborparametern muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden. (A)

Patienten mit Hypophosphatämie (nach PTs)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen. Durch das offene Design und die Verwendung von PT zur Operationalisierung dieses Endpunkts ist ein zusätzlicher verzerrender Faktor anzunehmen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Die Operationalisierung anhand von PTs führt zu einem zusätzlichen Verzerrungsfaktor. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden. (A)

Patienten mit anhaltender Hypophosphatämie

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) und der Operationalisierung anhand von Laborparametern muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden. (A)

Endpunkt: Patienten mit Hypocalcämie (nach PTs)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden

müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen. Die Auswertung anhand von PTs führt bei offenem Studiendesign zu einem zusätzlichen Verzerrungsfaktor.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Die Operationalisierung anhand von PTs

führt zu einem zusätzlichen Verzerrungsfaktor. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden. (A)

Endpunkt: Patienten mit Hypokalzämie (nachLaborwerten)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) und der Auswertung anhand von Laborparametern muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden. (A)

Endpunkt: Patienten mit Hyperparathyreoidismus (nach PTs)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen. Die Operationalisierung anhand von PTs führt bei offenem Studiendesign zu einem zusätzlichen Verzerrungsfaktor.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden. Ein zusätzlicher Verzerrungsfaktor ergibt sich durch die Operationalisierung anhand von PTs.

Patienten mit Hyperparathyreoidismus (nach Laborwerten))

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-

Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) und der Operationalisierung anhand von Laborparametern muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden. (A)

Endpunkt: Patienten mit Diarrhö: milde Diarrhö

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen. Ein zusätzlicher Verzerrungsfaktor ergibt sich durch die Operationalisierung anhand von PTs.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Ein zusätzlicher Verzerrungsfaktor ergibt sich durch die Operationalisierung anhand von PTs. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden. (A)

Endpunkt: Patienten mit Diarrhö: moderate Diarrhö

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen. . Ein zusätzlicher Verzerrungsfaktor ergibt sich durch die Operationalisierung anhand von PTs.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Ein zusätzlicher Verzerrungsfaktor ergibt sich durch die Operationalisierung anhand von PTs. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden. (A)

Endpunkt: Patienten mit Diarrhö: schwere Diarrhö

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen. . Ein zusätzlicher Verzerrungsfaktor ergibt sich durch die Operationalisierung anhand von PTs.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Ein zusätzlicher Verzerrungsfaktor

ergibt sich durch die Operationalisierung anhand von PTs. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden. (A)

Endpunkt: Patienten mit Übelkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen. . Ein zusätzlicher Verzerrungsfaktor ergibt sich durch die Operationalisierung anhand von PTs.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Ein zusätzlicher Verzerrungsfaktor ergibt sich durch die Operationalisierung anhand von PTs. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden. (A)

Endpunkt: Patienten mit Übelkeit (SUE)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden. (A)

Endpunkt: Patienten mit Erbrechen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-

Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen. . Ein zusätzlicher Verzerrungsfaktor ergibt sich durch die Operationalisierung anhand von PTs.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Ein zusätzlicher Verzerrungsfaktor ergibt sich durch die Operationalisierung anhand von PTs. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips

(alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden. (A)

Endpunkt: Patienten mit Erbrechen (SUE)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden. (A)

Endpunkt: Patienten mit verringertem Appetit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen. . Ein zusätzlicher Verzerrungsfaktor ergibt sich durch die Operationalisierung anhand von PTs.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Ein zusätzlicher Verzerrungsfaktor ergibt sich durch die Operationalisierung anhand von PTs. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden. (A)

Endpunkt: Patienten mit verringertem Appetit (SUE)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden. (A)

Endpunkt: Patienten mit Obstipation

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen. . Ein zusätzlicher Verzerrungsfaktor ergibt sich durch die Operationalisierung anhand von PTs.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Ein zusätzlicher Verzerrungsfaktor ergibt sich durch die Operationalisierung anhand von PTs. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden. (A)

Endpunkt: Patienten mit Obstipation (SUE)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden. (A)

Endpunkt: Patienten mit gastrointestinalen Störungen (SUE)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-

Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das

Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden. (A)

Endpunkt: Patienten mit gastrointestinalen Blutungen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen. . Ein zusätzlicher Verzerrungsfaktor ergibt sich durch die Operationalisierung anhand von PTs.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Ein zusätzlicher Verzerrungsfaktor ergibt sich durch die Operationalisierung anhand von PTs. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden. (A)

Endpunkt: Patienten mit Hyperkaliämie

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen. . Ein zusätzlicher Verzerrungsfaktor ergibt sich durch die Operationalisierung anhand von PTs.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Ein zusätzlicher Verzerrungsfaktor ergibt sich durch die Operationalisierung anhand von PTs. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden. (A)

Endpunkt: Patienten mit Anämie

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen. . Ein zusätzlicher Verzerrungsfaktor ergibt sich durch die Operationalisierung anhand von PTs.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Ein zusätzlicher Verzerrungsfaktor

ergibt sich durch die Operationalisierung anhand von PTs. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden. (A)

Endpunkt: Patienten mit Anämie (SUE)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

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:

Die integrierte Auswertung von Teil 1 der Studie (PA-CL-05A (Dauer: 24 Wochen) und Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) bedingt weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen: Nach Beendigung des 1. Teils der Studie (PA-CL-05A) wurde die Studie fortgesetzt (PA-CL-05B), die teilnehmenden Patienten verblieben für weitere 28 Wochen ohne erneute Randomisierung auf der vorherigen, randomisierten Medikation aus Studie PA-CL-05A. Ausgenommen von der weiteren Teilnahme waren die 100 Patienten, die zum Ende des 1. Teils für 3 weitere Wochen durch Randomisierung auf einen niedrige (unwirksame) Dosis PA21 umgestellt worden waren. Der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten war mit 55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Dieser Unterschied betrug 21,7 %. Dies kann potentiell zu einer hohen Verzerrung führen. PTs.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden. (A)