

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Patiromer (Veltassa®)

Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland
GmbH

Modul 4A

*Behandlung einer Hyperkaliämie bei Kindern und
Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 29.01.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	8
4 Modul 4 – allgemeine Informationen.....	12
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	13
4.2 Methodik	20
4.2.1 Fragestellung.....	20
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	21
4.2.3 Informationsbeschaffung	25
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	25
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	25
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	26
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	28
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	29
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	30
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	32
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	32
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	33
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	44
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	45
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	46
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	48
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	50
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	50
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	50
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	52
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	55
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	55
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	57
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	59
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	60
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	61
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	65

4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT.....	67
4.3.2	Weitere Unterlagen	68
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	68
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	68
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	68
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen.....	69
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT.....	69
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	71
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT	71
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	71
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	71
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	72
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	72
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	73
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	74
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	74
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen	74
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen.....	74
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	75
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	77
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	79
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	80
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	82
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	82
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	92
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	92
4.3.2.3.3.1	Mortalität – weitere Untersuchungen	93
4.3.2.3.3.2	Morbidität – weitere Untersuchungen	94
4.3.2.3.3.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen ...	97
4.3.2.3.3.4	Sicherheit – weitere Untersuchungen.....	98
4.3.2.3.3.5	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	106
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	106
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	107
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	107
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	107
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	113
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	113
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	113

4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	114
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	114
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	115
4.6	Referenzliste.....	116
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche.....		120
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		125
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		130
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)		132
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen		149
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten.....		165

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Patiromer (EMERALD-Studie)	16
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel)	22
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung (Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel)	23
Tabelle 4-4: Übersicht über die Patientencharakteristika der EMERALD-Studie – Demographische Charakteristika	34
Tabelle 4-5: Übersicht über die Patientencharakteristika der EMERALD-Studie – Krankheitsspezifische Charakteristika	35
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	51
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	51
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	55
Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
Tabelle 4-16: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	64
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Tabelle 4-18: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Tabelle 4-19: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen	66
Tabelle 4-20: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>	67

Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	69
Tabelle 4-22: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	69
Tabelle 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	69
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	70
Tabelle 4-25: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	70
Tabelle 4-26: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	72
Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	72
Tabelle 4-28: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	73
Tabelle 4-29: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	73
Tabelle 4-30: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
Tabelle 4-31: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
Tabelle 4-32: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-33: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Tabelle 4-34: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Tabelle 4-35: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
Tabelle 4-36: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
Tabelle 4-37: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demographische Charakteristika) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
Tabelle 4-38: Charakterisierung der Studienpopulationen (Krankheitsspezifische Charakteristika) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-39: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen.....	92
Tabelle 4-40: Operationalisierung Mortalität – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	93
Tabelle 4-41: Operationalisierung der Veränderung des sK-Spiegels	94

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des sK-Spiegels von Baseline zu Tag 14 und zu Woche 26 für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt Anteil Studienteilnehmer mit einem sK-Spiegel zwischen 3,8 - 5,0 mEq/l für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Tabelle 4-44: Operationalisierung gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	97
Tabelle 4-45: Operationalisierung UE – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	98
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtraten aller UE für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	100
Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC und PT, die bei mind. 10 % der Studienteilnehmer in einem Behandlungsarm auftraten für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt schwere UE nach SOC und PT, die bei mind. 5 % der Studienteilnehmer in einem Behandlungsarm auftraten für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104
Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt UE von besonderem Interesse differenziert nach Schweregrad (mild, moderat, schwer) für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	105
Tabelle 4-50: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Patiromer (EMERALD-Studie)	109
Tabelle 4-51: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	113
Tabelle 4-52 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie EMERALD.....	149
Tabelle 4-53 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>.....	166

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Abbildung 4-4: Patientenfluss der EMERALD-Studie	164

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
ACE	Angiotensin-Konversionsenzym (<i>angiotensin converting enzyme</i>)
AESI	<i>Adverse events of special interest</i>
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMG	Arzneimittelgesetz
AMIce	Arzneimittelinformationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartat-Aminotransferase
AT1	Angiotensin-II-Rezeptoren Typ 1
AWG	Anwendungsgebiet
bzw.	Beziehungsweise
CENTRAL	<i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>
CKD	Chronische Nierenerkrankung (<i>chronic kidney disease</i>)
cm	Zentimeter
CONSORT	<i>Consolidated standards of reporting trials</i>
CPS	Calciumpolystyrolsulfonat (<i>Calcium Polystyrene Sulfonate</i>)
CSP	Studienprotokoll (<i>clinical study protocol</i>)
CSR	Studienbericht (<i>clinical study report</i>)
CTCAE	<i>Common terminology criteria for adverse events</i>
d. h.	Das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
dl	Deziliter
DSMC	<i>Drug safety monitoring committee</i>
eCRF	<i>Electronic case report form</i>
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (<i>estimated glomerular filtration rate</i>)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EMBASE	<i>Excerpta Medica Database</i>
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>

Abkürzung	Bedeutung
ESH	<i>European Society of Hypertension</i>
et al.	Und andere
etc.	Et cetera
EU-CTR	<i>EU-Clinical Trial Register</i>
EudraCT	<i>European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database</i>
FDA	<i>U.S. Food and Drug Administration</i>
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	Gegebenenfalls
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
ICH	<i>International Council for Harmonisation</i>
ICTRP	<i>International Clinical Trials Registry Platform</i>
inkl.	Inklusive
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	<i>Intention to treat</i>
IU	<i>International unit</i>
IWRS	<i>Interactive web response system</i>
k. A.	Keine Angabe
KDIGO	<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
m	Männlich
m ²	Quadratmeter
mm ³	Kubikmillimeter
max	Maximal
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
mEq	Milliäquivalent (<i>milliequivalent</i>)
mg	Milligramm
ml	Milliliter

Abkürzung	Bedeutung
MID	<i>Minimal important difference</i>
min	Minute
Min	Minimal
mind.	Mindestens
mmol	Millimol
MMRM	<i>Mixed effect model repeat measurement</i>
MTC	<i>Mixed treatment comparison</i>
MW	Mittelwert
n	Anzahl Studienteilnehmer, die in die Analyse eingegangen sind oder Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis
n _{Visite}	Anzahl Studienteilnehmer je Messzeitpunkt (Visite)
N	Anzahl Studienteilnehmer
NCT	<i>National clinical trial</i>
n. d.	Subgruppenanalyse nicht durchgeführt
PD	Pharmakodynamik
PIP	<i>Paediatric Investigation Plan</i>
PK	Pharmakokinetik
PT	<i>Preferred Terms</i> nach MedDRA
Q1	Quantil 1
Q3	Quantil 3
RAASi	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System-Inhibitor
RAS	Renin-Angiotensin-System
RCT	Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>)
SAP	Statistischer Analyseplan (<i>statistical analysis plan</i>)
SD	Standardabweichung (<i>standard deviation</i>)
SE	<i>Standard error</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
sK	Serumkalium
SMC	<i>Study management committee</i>
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQs	Standardisierte MedDRA Queries
SOC	<i>System Organ Class</i> nach MedDRA

Abkürzung	Bedeutung
SPS	Natriumpolystyrolsulfonat (<i>Sodium Polystyrene Sulfonate</i>)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	Schwerwiegendes UE
SZC	Natrium-Zirkonium-Cyclosilikat (<i>Sodium Zirconium Cyclosilicate</i>)
TEAE	<i>Treatment-emergent adverse event</i>
therap.	Therapeutisch
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
u. a.	Unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Obere Grenze des Normbereiches (<i>upper limit of normal</i>)
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	Versus
w	Weiblich
WHO	Weltgesundheitsorganisation (<i>World Health Organization</i>)
z. B.	Zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Modul wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet.

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

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Patiromer bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren.

Am 05.01.2024 erhielt Patiromer die erweiterte Zulassung für die Behandlung einer Hyperkaliämie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren (1). Eine Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) von Patiromer zur „Behandlung einer Hyperkaliämie bei Erwachsenen“ erfolgte bereits im Jahr 2018 (2). Nachfolgend wird ausschließlich die Zulassungserweiterung für Kinder und Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren betrachtet.

Ursprünglich hat der G-BA für die Zulassungserweiterung von Patiromer, der Behandlung einer Hyperkaliämie bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren, in einem Beratungsgespräch am 22.02.2023 und nachfolgend in der finalen Niederschrift gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-Nutzen V) zu Patiromer die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) bestimmt (3):

- Polystyrolsulfonate (Calciumpolystyrolsulfonat (*Calcium Polystyrene Sulfonate*, CPS), Natriumpolystyrolsulfonat (*Sodium Polystyrene Sulfonate*, SPS))

Es wird davon ausgegangen, dass die vom G-BA bestimmte zVT auch für die Dossier-relevante Population der Kinder und Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit einer Hyperkaliämie zutrifft.

Die Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH vertritt die Meinung, dass die Nennung der Polystyrolsulfonate CPS und SPS die zVT für die pädiatrische Population nicht adäquat abbildet, da sie nicht die gesamte mögliche Behandlungsbandbreite des notwendigen patientenindividuellen Hyperkaliämiemanagements abbildet. Bereits in den beiden Nutzenbewertungsverfahren zu Patiromer (Veltassa®) im Jahr 2018 und Natrium-Zirkonium-Cyclosilikat (*Sodium Zirconium Cyclosilicate*, SZC (Lokelma®)) im Jahr 2021 zur Behandlung einer Hyperkaliämie bei Erwachsenen wurde als zVT eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes festgelegt (2, 4). Die vorhandene Evidenzlage inklusive der Empfehlungen in aktuellen Leitlinien zum Management einer Hyperkaliämie (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) 2021, KDIGO 2022, *European Society of Cardiology* (ESC) 2021 und *European Society of Hypertension* (ESH) 2023) bilden jeweils ebenso die patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes ab (5-8). Darüber hinaus werden die Polystyrolsulfonate CPS und SPS eingeschränkt oder nicht mehr zur medikamentösen Therapie empfohlen (5-8), weshalb die Zweckmäßigkeit der Benennung von CPS oder SPS als zVT angezweifelt wird.

Im Sinne einer konsistenten und evidenzbasierten Beschlussfassung sollte somit auch bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren die patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes die zVT sein. Eine ausführliche Begründung für die Festlegung der zVT ist in Modul 3, Abschnitt 3.1.2 dargestellt.

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens werden die Ergebnisse der pivotalen EMERALD-Studie für folgende patientenrelevanten Endpunkte, die den Nutzendimensionen *Morbidität* und *Sicherheit* zuzuordnen sind, dargestellt:

- Veränderung des Serumkalium(sK)-Spiegels
- Unerwünschte Ereignisse (UE)

In der EMERALD-Studie war die *Mortalität* nicht als separater Endpunkt definiert. Todesfälle wurden im Rahmen der schwerwiegenden UE (SUE) erhoben und werden in der Nutzen-dimension *Sicherheit* dargestellt.

Datenquellen

Zur Identifizierung relevanter Studien mit Patiromer im vorliegenden Anwendungsgebiet (AWG) wurden systematische Literaturrecherchen in den Datenbanken *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), *Excerpta Medica Database* (EMBASE) und *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL) sowie Suchen in den Studienregistern *ClinicalTrials.gov*, *EU-Clinical Trials Register* (EU-CTR) und dem *International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP) Search Portal der Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organization*, WHO) durchgeführt. Darüber hinaus erfolgte eine Suche in den Studienergebnisdatenbanken *Clinical Data Suchportal* der Europäischen Arzneimittelagentur (*European Medicines Agency*, EMA) und dem Arzneimittelinformationssystem (AMIce) sowie auf der Internetseite des G-BA.

Es wurde nach abgeschlossenen, abgebrochenen und noch laufenden relevanten Studien gesucht. Da für das zu bewertende Arzneimittel Patiromer im vorliegenden AWG keine direkt vergleichende Studie vorliegt, erfolgte neben der Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien (*randomized controlled trial*, RCT) auch eine Suche nach weiteren Untersuchungen.

Aufgrund der Akzeptanz und der als positiv bewerteten Ergebnisse der pivotalen EMERALD-Studie hat die EMA Patiromer für die Behandlung einer Hyperkaliämie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren zugelassen. Nachfolgend werden diese Ergebnisse aus Gründen der Vollständigkeit, Transparenz und vor allem auch ihrer klinischen Relevanz für das zu bewertende Arzneimittel Patiromer präsentiert.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

In Tabelle 4-2 und Tabelle 4-3 sind die Ein- und Ausschlusskriterien zur Identifizierung relevanter Studien (RCT sowie weitere Untersuchungen) definiert. Zunächst wurde nach RCT und nachfolgend nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel gesucht.

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

Die EMERALD-Studie ist aufgrund ihres Studiendesigns der Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) zuzuordnen. Die darin untersuchten patientenrelevanten Endpunkte sind geeignet, einen Zusatznutzen für die pädiatrische Patientenpopulation der 12 bis < 18-Jährigen abzuleiten. Die Ergebnisse der EMERALD-Studie werden im Rahmen dieses Dossiers deskriptiv dargestellt und somit die Wirksamkeit und Sicherheit von Patisomer im vorliegenden AWG gezeigt.

Gemäß Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA soll die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise auf Studien- und Endpunktebene erfolgen (9). Bei nicht randomisierten, nicht kontrollierten einarmigen (offenen) Studien wird im Allgemeinen von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene ausgegangen und daher auch auf Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotenzial angenommen. Da es sich bei der EMERALD-Studie um eine einarmige, offene Phase II-Studie handelt, wird aus den genannten Gründen auf eine detaillierte Beschreibung des Verzerrungspotenzials verzichtet (Abschnitt 4.3.2.3.2.2; Anhang 4-F).

Die Beschreibung der EMERALD-Studie erfolgt mithilfe des *Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design* (TREND)-Statements (Anhang 4-E). Der Patientenfluss wird in einem Flow-Chart dargestellt (Abbildung 4-4).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Patisomer werden im vorliegenden Dossier die Daten der EMERALD-Studie als bestverfügbare Evidenz dargestellt. Dabei handelt es sich um eine einarmige, offene Phase II-Studie mit multiplen Dosierungen zur Bewertung der pharmakodynamischen Wirkung, Sicherheit und Verträglichkeit von Patisomer bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis < 18 Jahre. Die Studienteilnehmer wurden anhand ihres Alters in verschiedene Kohorten eingeteilt: die Kohorte der 12 bis < 18-Jährigen und die Kohorte der 6 bis < 12-Jährigen. Aufgrund von Änderungen im *Paediatric Investigation Plan* (PIP) wurden keine Studienteilnehmer in die Kohorte der 2 bis < 6-Jährigen rekrutiert. Die Startdosierungen von Patisomer in der Kohorte der 12 bis < 18-Jährigen (4,2 g/Tag, 8,4 g/Tag, 16,8 g/Tag) wurden basierend auf dem medianen Gewicht der Kohorte bestimmt.

Das vorliegende Dossier bezieht sich ausschließlich auf die Ergebnisse der Kohorte der 12 bis < 18-Jährigen aus der EMERALD-Studie. Tabelle 4-1 fasst die Ergebnisse der EMERALD-Studie für die Kohorte der 12 bis < 18-Jährigen zusammen.

Tabelle 4-1: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Patiromer (EMERALD-Studie)

Endpunkt	Statistisches Maß	Kohorte der 12 bis 18-Jährigen (Startdosis Patiromer 4,2 g/Tag) N ^a = 14
Morbidität		
Veränderung des sK-Spiegels		
Veränderung des sK-Spiegels in mEq/l von Baseline zu Tag 14	n ^b MW (SD)	14 -0,50 (0,542)
Veränderung des sK-Spiegels in mEq/l von Baseline zu Woche 26		11 -1,08 (0,736)
Anteil Studienteilnehmer mit einem sK-Spiegel zwischen 3,8 - 5,0 mEq/l zu Tag 14	n ^c /N ^a (%) 95 %-KI	7/14 (50,0) [23,0; 77,0]
Anteil Studienteilnehmer mit einem sK-Spiegel zwischen 3,8 - 5,0 mEq/l zu Woche 26		9/11 (81,8) [48,2; 97,7]
Sicherheit		
Gesamtraten aller UE		
UE	n ^c (%)	10 (71,4)
UE differenziert nach Schweregrad		
mild		2 (14,3)
moderat		7 (50,0)
schwer		1 (7,1)
SUE		0
Therapieabbruch aufgrund von UE		0
Tod aufgrund von UE		0
UE von besonderem Interesse	8 (57,1)	
a: Anzahl Studienteilnehmer (Safety-Population) b: Anzahl Studienteilnehmer, die in die Analyse eingegangen sind. c: Anzahl der Studienteilnehmer mit Ereignis Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (10)		

Morbidität**Veränderung des sK-Spiegels***Veränderung des sK-Spiegels von Baseline zu Tag 14 und zu Woche 26*

In der EMERALD-Studie war in der Kohorte der 12 bis < 18-Jährigen der sK-Spiegel zu Tag 14 um 0,50 mEq/l (Standardabweichung (*standard deviation*, SD): 0,542) und zu Woche 26 um 1,08 mEq/l (SD: 0,736) im Vergleich zu Baseline gesunken.

Anteil Studienteilnehmer mit einem sK-Spiegel zwischen 3,8 - 5,0 mEq/l zu Tag 14 und zu Woche 26

In der Kohorte der 12 bis < 18-Jährigen der EMERALD-Studie wiesen 50 % (7/14; [95 %-Konfidenzintervall (KI)]: [23,0; 77,0]) der Studienteilnehmer zu Tag 14 und 81,8 % (9/11; [95 %-KI]: [48,2; 97,7]) der Studienteilnehmer zu Woche 26 einen sK-Spiegel zwischen 3,8 - 5,0 mEq/l auf, was einer Normokaliämie entspricht.

Sicherheit

In der EMERALD-Studie traten bei zehn Studienteilnehmern in der Kohorte der 12 bis < 18-Jährigen (71,4 %) UE auf. In den pivotalen Studien OPAL-HK und AMETHYST-DN (RYL5016-205) lag der Anteil erwachsener Studienteilnehmer mit mind. einem UE unter der Behandlung mit Patiromer auf einem vergleichbaren Niveau von 47 % (11) bzw. 69 % (12). In der Kohorte der 12 bis < 18-Jährigen wurden die UE bei zwei Studienteilnehmern als mild (14,3 %), bei sieben als moderat (50,0 %) und bei einem Studienteilnehmer als schwer (7,1 %) eingestuft. Es traten keine SUE in der Kohorte der 12 bis < 18-Jährigen auf. Kein Studienteilnehmer der EMERALD-Studie musste die Therapie aufgrund von UE abbrechen oder ist aufgrund von UE verstorben. In der Kohorte der 12 bis < 18-Jährigen wurden bei acht Studienteilnehmern (57,1 %) UE von besonderem Interesse beobachtet, die in der EMERALD-Studie als gastrointestinale Ereignisse, renale Ereignisse oder allergische Reaktionen präspezifiziert waren.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Bei einer Hyperkaliämie handelt es sich um eine Elektrolytstörung, die sowohl bei Kindern und Jugendlichen als auch bei Erwachsenen potenziell lebensbedrohlich sein kann (13). Das Therapieziel der Behandlung einer Hyperkaliämie ist die Absenkung und die anschließende langfristige Aufrechterhaltung des sK-Spiegels im Normbereich. Zum aktuellen Zeitpunkt stehen für die kaliumbindende medikamentöse Behandlung einer Hyperkaliämie bei Kindern und Jugendlichen die Polystyrolsulfonate CPS und SPS zur Verfügung. Aufgrund ihrer Zulassung vor Inkrafttreten des Arzneimittelgesetzes (AMG) stehen diesen Kaliumbindern neben einer nichtevidenzbasierten Wirksamkeit, erhebliche Nebenwirkungen gegenüber (14-17).

Es besteht somit für die vulnerable Population der Kinder und Jugendlichen mit einer Hyperkaliämie ein hoher therapeutischer Bedarf für ein spezifisch zugelassenes, wirksames, sicheres und verträgliches Arzneimittel.

Der medizinische Nutzen von Patiromer wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens für die Behandlung einer Hyperkaliämie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren von der EMA festgestellt und bestätigt.

Die EMERALD-Studie untersuchte die pharmakodynamische Wirkung, Sicherheit und Verträglichkeit von Patiromer bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis < 18 Jahren¹ mit CKD und Hyperkaliämie. Die Ergebnisse für die Kohorte der 12 bis < 18-Jährigen aus der EMERALD-Studie zeigten, dass der sK-Spiegel im Studienverlauf (bis zu 26 Wochen) durch eine einmal tägliche Einnahme von Patiromer klinisch bedeutsam gesenkt werden konnte. Die Mehrheit der Studienteilnehmer (9 von 11 Studienteilnehmern der Kohorte der 12 bis < 18-Jährigen) erreichte im Studienverlauf bis Woche 26 eine Normkaliämie. Dabei kam es zu keiner nennenswerten Häufung von UE.

Bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und chronischer Nierenerkrankung (*chronic kidney disease*, CKD) unter Renin-Angiotensin-Aldosteron-System-Inhibitor(RAASI)-Medikation zeigten die Ergebnisse der Phase II-Dosisfindungsstudie AMETHYST-DN (RYL5016-205), dass mit Patiromer der sK-Spiegel langfristig im Normbereich gehalten werden kann (12). Die Langzeitdaten zu Patiromer aus der Studie AMETHYST-DN demonstrieren, dass eine Behandlung mit Patiromer über 52 Wochen sicher und verträglich ist.

Unterstützend bestätigten die Ergebnisse der pivotalen Studien PEARL-HF (18) und OPAL-HK (11) als auch die Ergebnisse der klinischen Studien AMBER (19) und DIAMOND (20) die Wirksamkeit und Sicherheit von Patiromer bei der Behandlung von Erwachsenen mit einer Hyperkaliämie.

Ein erhöhter sK-Spiegel kann, bedingt durch potenziell lebensbedrohliche Arrhythmien, mit erhöhten Risiken für Morbidität und Mortalität einhergehen (21). Infolgedessen sollten erhöhte sK-Spiegel dauerhaft in den Normbereich abgesenkt werden. Patiromer bietet eine durch Studien belegbare Wirksamkeit, auch in der Population der 12 bis < 18-Jährigen, sowie ein gutes Sicherheitsprofil, das den Studienergebnissen zur Sicherheit in der erwachsenen Population entspricht (10-12). Bisher sind bei Kindern und Jugendlichen die Polystyrolsulfonate CPS und SPS zugelassen. Bei diesen Kaliumbindern stehen einem nichtevidenzbasierten Nutzen, aufgrund ihrer Zulassung vor Inkrafttreten des AMG, erhebliche Nebenwirkungen gegenüber (14-17). Unter Behandlung mit den Polystyrolsulfonaten CPS und SPS wurde von gastrointestinalen Stenosen und Ischämien sowie deren Komplikationen (Nekrosen und Perforationen) berichtet, teils mit tödlichem Verlauf. Ein spezieller Warnhinweis wurde bezüglich der Patientensicherheit in die Fachinformationen der Polystyrolsulfonate CPS und SPS im Jahr 2021 unter Punkt 4.4 aufgenommen (14-16). Zudem werden die Polystyrolsulfonate CPS und SPS in den aktuellen Leitlinien zum Management einer Hyperkaliämie (KDIGO 2021, KDIGO 2022, ESC 2021 und ESH 2023) eingeschränkt oder nicht mehr zur medikamentösen Therapie empfohlen (5-8).

¹ Es wurden keine Studienteilnehmer in die Kohorte der 2 bis < 6-Jährigen aufgrund der Änderungen im PIP rekrutiert. Das vorliegende Dossier bezieht sich ausschließlich auf die Ergebnisse der Kohorte der 12 bis < 18-Jährigen aus der EMERALD-Studie.

Bei einer Behandlung mit Patiomer sollte der sK-Spiegel in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden und muss nicht wie bei einer Behandlung mit den Polystyrolsulfonaten CPS oder SPS täglich kontrolliert werden. Bei Erreichen einer Normkaliämie kann die Therapie mit Patiomer fortgeführt werden, um den sK-Spiegel langfristig im Normbereich zu halten, im Gegensatz dazu muss die Behandlung mit den Polystyrolsulfonaten CPS und SPS beendet werden (1, 15, 16). Dies könnte zu einem Wiederanstieg des sK-Spiegels und damit zu einem erneuten Auftreten der Hyperkaliämie führen. Eine Auf- und Abtitrierung von Patiomer zur Erreichung und Beibehaltung des sK-Zielbereiches ist möglich. Im Gegensatz dazu kann Patiomer langfristig ohne Absetzen und unter Beibehalten der Begleitmedikation zur Aufrechterhaltung der Normkaliämie eingesetzt werden. Eine Beendigung der Patiomer-Behandlung ist nur bei Unterschreiten des Normbereiches erforderlich (10, 12).

Im Gegensatz zur kristallinen Struktur der Polystyrolsulfonate CPS und SPS ist die Molekülform von Patiomer kugelförmig (22). Die Geschmacks- und Geruchsneutralität (kann abweichend wahrgenommen werden von einzelnen Patienten) von Patiomer sowie die Suspensionsfähigkeit in Wasser, diversen Fruchtsäften (Apfelsaft, Cranberrysaft, Ananassaft, Orangensaft, Traubensaft, Birnensaft, Aprikosennektar und Pfirsichnektar), Milch oder einer entsprechenden Menge weicher Nahrungsmittel wie Joghurt, Verdickungsmittel (z. B. Maisstärke), Apfelmus, Vanille- und Schokoladenpudding könnten die Therapietreue bei Kindern und Jugendlichen deutlich fördern. Die Zulassung von Patiomer für die Behandlung einer Hyperkaliämie im pädiatrischen Bereich ist voraussichtlich mit einem Zugewinn, vor allem im Bereich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, verbunden.

Mit Patiomer erfolgt ein natriumfreier Austausch. Dies ermöglicht jungen Patienten, die auch kleine zusätzliche Natriummengen nicht tolerieren können, den Einsatz eines wirksamen, sicheren und verträglichen Kaliumbinders ohne zusätzliche Natriumbelastung (1) und vereinfacht eventuell das Einhalten der Aufnahme der vorgegebenen täglichen Maximal-Gesamtnatriummenge.

Die im Rahmen der Zulassung erhobenen Daten zur Dosierung, Wirksamkeit und Sicherheit zeigten Patiomer als wirksames und sicheres Arzneimittel in der Versorgung der vulnerablen Patientenpopulation der Kinder und Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit einer Hyperkaliämie. Jedoch ist auf Basis der verfügbaren und im Dossier dargestellten Ergebnisse keine hinreichende Quantifizierung des Zusatznutzens möglich. Aus diesem Grund wird kein Zusatznutzen im Sinn der VerFO des G-BA für pädiatrische Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit einer Hyperkaliämie beansprucht. Dennoch ist die Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH der Ansicht, dass für die gesamte Zielpopulation ein **therapeutisch relevanter Nutzen** besteht.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Patiromer (Veltassa[®]) ist zur Behandlung einer Hyperkaliämie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren indiziert (1). Es handelt sich im vorliegenden Dossier um eine Zulassungserweiterung der im Jahr 2017 zugelassenen Indikation „Behandlung einer Hyperkaliämie bei Erwachsenen“, für die die entsprechende Nutzenbewertung bereits im Jahr 2018 erfolgte (2).

In diesem Dossier sollen der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen von Patiromer (Veltassa[®]) zur Behandlung einer Hyperkaliämie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren bewertet werden.

Patientenpopulation

Die untersuchte Patientenpopulation in der vorliegenden Nutzenbewertung umfasst Kinder und Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit einer Hyperkaliämie (1).

Intervention

Gemäß Fachinformation wird eine einmal tägliche Einnahme von Patiromer als orale Suspension empfohlen. Für Kinder und Jugendliche beträgt die Anfangsdosis 4 g pro Tag. Eine Anpassung der Tagesdosis basierend auf dem sK-Spiegel und dem gewünschten Zielbereich kann bis zu einer maximalen Patiromer-Dosis von 25,2 g pro Tag erfolgen (1).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH vertritt die Meinung, dass die patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren die geeignete zVT ist. Eine ausführliche Begründung ist in Modul 3 (Abschnitt 3.1) beschrieben.

Endpunkte

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte in den Nutzendimensionen *Morbidität* und *Sicherheit*. In der EMERALD-Studie war die *Mortalität* nicht als separater Endpunkt definiert. Todesfälle wurden im Rahmen der SUE erhoben und werden in der Nutzendimension *Sicherheit* dargestellt. Zur Nutzendimension *gesundheitsbezogene Lebensqualität* wurden keine Endpunkte in der EMERALD-Studie erhoben.

Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse der EMERALD-Studie deskriptiv für folgende patientenrelevante Endpunkte dargestellt:

- Veränderung des sK-Spiegels
- UE

Studientypen

Bei der EMERALD-Studie handelt es sich um eine einarmige, offene Phase II-Studie mit multiplen Dosierungen zur Bewertung der pharmakodynamischen Wirkung, Sicherheit und Verträglichkeit von Patiromer bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis < 18 Jahren. Im Abschnitt 4.3.2.3 werden die Ergebnisse der EMERALD-Studie als bestverfügbare Evidenz dargestellt.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien (RCT) mit Patiromer

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

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
Studienpopulation	Kinder und Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahre mit einer Hyperkaliämie	Studienpopulation, die nicht der zugelassenen Indikation entsprechen	Gemäß AWG der Fachinformation
Intervention	Patiromer	Jegliche andere Darreichungsform, Dosierung oder Therapieschemata, die nicht der Fachinformation entsprechen	Dosierung gemäß Fachinformation
Vergleichstherapie	Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes	Abweichende Vergleichstherapie	Die Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH vertritt die Meinung, dass eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes die geeignete zVT abbildet.
Endpunkte	Patientenrelevante Endpunkte der Nutzen-dimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und/oder Sicherheit	Keine patientenrelevanten Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und/oder Sicherheit	Auswahl der Nutzen-dimensionen nach 5. Kapitel § 5 Abs. 2 der VerfO
Studientyp	RCT	Nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studien, nicht klinische Studien, Fallberichte, Fallserien	Gemäß 5. Kapitel § 5 Abs. 3 der VerfO
Studiendauer	Mind. 24 Wochen	Weniger als 24 Wochen	Erfüllung der Anforderungen an die Studiendauer

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
Publikationstyp^a	Berichterstattung liefert ausreichende primär publizierte Informationen zur Beurteilung von Methodik / Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden oder nicht primär publizierte Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (z. B. Narrative Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Publikation, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit)	Ausreichende Datenverfügbarkeit; Methodik muss hinreichend detailliert beschrieben sein
Sprache	Englisch oder Deutsch	Andere Sprache als Englisch oder Deutsch	Standardsprache der Publikationen und Sprache des vorliegenden Dossiers

a: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. ClinicalTrials.gov), können ebenfalls berücksichtigt werden. Studien, die im Rahmen der Studienregister-suche bereits identifiziert wurden, wurden für die bibliografische Literaturrecherche nicht berücksichtigt.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quellen: (1, 9, 23)

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien (weitere Untersuchungen) mit Patiromer

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung (Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
Studienpopulation	Kinder und Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit einer Hyperkaliämie	Studienpopulation, die nicht der zugelassenen Indikation entsprechen	Gemäß AWG der Fachinformation
Intervention	Patiromer	Jegliche andere Darreichungsform, Dosierung oder Therapieschemata, die nicht der Fachinformation entsprechen	Dosierung gemäß Fachinformation
Vergleichstherapie	Keine Einschränkung	Keine Einschränkung	Nicht zutreffend

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
Endpunkte	Patientenrelevante Endpunkte der Nutzen-dimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und/oder Sicherheit	Keine patientenrelevanten Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und/oder Sicherheit	Auswahl der Nutzen-dimensionen nach 5. Kapitel § 5 Abs. 2 der VerFO
Studientyp	Keine Einschränkung	Case Reports, Tierstudien, PK-Studien, PD-Studien, Bioäquivalenz-Studien, nicht interventionelle Studien, Phase I Studien	Gemäß 5. Kapitel §5 Abs. 3 der VerFO
Studiendauer	Mind. 24 Wochen	Weniger als 24 Wochen	Erfüllung der Anforderungen an die Studiendauer
Publikationstyp^a	Berichterstattung liefert ausreichende primär publizierte Informationen zur Beurteilung von Methodik / Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden oder nicht primär publizierte Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (z. B. Narrative Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Publikation, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit)	Ausreichende Datenverfügbarkeit; Methodik muss hinreichend detailliert beschrieben sein
Sprache	Englisch oder Deutsch	Andere Sprache als Englisch oder Deutsch	Standardsprache der Publikationen und Sprache des vorliegenden Dossiers

a: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. ClinicalTrials.gov), können ebenfalls berücksichtigt werden. Studien, die im Rahmen der Studienregister-suche bereits identifiziert wurden, wurden für die bibliografische Literaturrecherche nicht berücksichtigt.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quellen: (1, 9, 23)

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Zur Identifizierung von relevanten Primärpublikationen zu Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RCT sowie weitere Untersuchungen) auf Basis der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt (Suchzeitpunkt: 16.11.2023). Dazu wurde auf der Suchoberfläche OVID jeweils separat in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und CENTRAL gesucht.

Die Suchstrategie wurde an die jeweilige Datenbank angepasst. Es wurden keine Einschränkungen hinsichtlich der Indikation und des Studientyps vorgenommen. Es erfolgte eine Beschränkung auf englisch- und deutschsprachige Literatur. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIce, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheits-spezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden.

Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmen ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

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

Für die Identifizierung relevanter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Ergebnisdarstellung in Abschnitt 4.3.1 (RCT) sowie in Abschnitt 4.3.2.3 (weitere Untersuchungen) wurden die Studienregister ClinicalTrials.gov, EU-CTR, das Suchportal der WHO (ICTRP) sowie die Studienergebnisdatenbanken Clinical Data der EMA und AMIce nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien durchsucht (Suchzeitpunkt: 17.11.2023). Die Suche wurde in jedem Studienregister einzeln durchgeführt und an das jeweilige Studienregister angepasst.

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

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹.

Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen.

Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z. B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Auf der Internetseite des G-BA erfolgte die Suche nach RCT sowie nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Patiromer unter Verwendung des allgemeinen Suchfeldes.

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staeck K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

Die Suchbegriffe „Patiromer“, „Patiromir“, „Veltassa“, „RLY 5016“, „RLY-5016“, „RLY5016“, „RLY 5016S“, „RLY-5016S“, „RLY5016S“, „ILY 105“, „ILY-105“, „ILY105“, „1208912-84-8“, „1260643-52-4“ und „1415477-49-4“ wurden einzeln in das Suchfeld eingegeben und anschließend der Suchbereich auf „Nutzenbewertungsverfahren“ eingeschränkt. Die Ergebnisse der Suchen sind in Tabelle 4-9 bzw. Tabelle 4-33 dokumentiert.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Die mittels bibliografischer Literaturrecherche und mittels Recherche in den Studienregistern bzw. Studienergebnisdatenbanken identifizierten Treffer wurden von zwei Personen („Bewerter“) unabhängig unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien aus Tabelle 4-2 und Tabelle 4-3 auf ihre Relevanz hin überprüft. Dazu wurden in einem ersten Schritt Treffer ausgeschlossen, die anhand ihres Titels und Abstracts eindeutig als nicht relevant eingestuft wurden.

Sofern dies nicht möglich war, wurde in einem nachfolgenden Schritt der Volltext gesichtet, um festzustellen, ob alle Einschlusskriterien erfüllt waren. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden unabhängigen Bewerter wurden diskutiert und ggf. unter Einbeziehung eines dritten Bewerter behoben. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wurde die betreffende Studie in den Studienpool der relevanten Studien (Abschnitt 4.3.1.1.5 und Abschnitt 4.3.2.3.1.5) eingeschlossen. Die Selektion wurde mithilfe der DistillerSR Systematic Review Software (Version 2.35.2) durchgeführt.

Im Anhang 4-C sind die gesichteten und ausgeschlossenen Volltexte (RCT sowie weitere Untersuchungen), die im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche identifiziert wurden, unter Angabe des spezifischen Ausschlussgrunds gelistet.

Im Anhang 4-D sind die ausgeschlossenen Studien (RCT sowie weitere Untersuchungen), die im Rahmen der Recherche in Studienregister- bzw. Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden, unter Angabe des spezifischen Ausschlussgrunds gelistet.

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.

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sollen mithilfe der Bewertungsbögen Angaben zu Verzerrungsaspekten sowohl auf Studienebene (A) als auch auf Endpunktebene (B) gemäß den oben genannten Vorgaben des G-BA gemacht werden (Anhang 4-F). Dazu sollen Informationen der relevanten Studie aus Studienunterlagen wie dem Studienprotokoll (*clinical study protocol*, CSP, (24)), dem Statistischen Analyseplan (*statistical analysis plan*, SAP, (25)) sowie dem Studienbericht (*clinical study report*, CSR (10)) entnommen und miteinander verglichen werden.

Bei nicht randomisierten, nicht kontrollierten, einarmigen (offenen) Studien wird im Allgemeinen von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene ausgegangen. Daher wird auch auf Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotenzial angenommen.

Bei der vorliegenden EMERALD-Studie handelt es sich um eine einarmige, offene Phase II-Studie. Aus den genannten Gründen wird daher auf eine detaillierte Beschreibung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene im Anhang 4-F verzichtet.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

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

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen EMERALD-Studie wird anhand der Items 1 bis 22 des TREND-Statements 2004 in Anhang 4-E beschrieben. Dazu werden Angaben zu Studienziel, Methodik, (Design, Studienteilnehmer, Interventionen, Zielkriterien, Fallzahl, statistische Methoden) und der Ergebnisdarstellung (Patientenfluss, Anzahl der Studienteilnehmer und Aufnahme/Rekrutierung) dargestellt. Der Patientenfluss wird mit Hilfe eines Flow-Charts dargestellt (Abbildung 4-4). Informationen zu den Items wurden den Studienunterlagen (CSP, SAP und CSR) entnommen (10, 24, 25).

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

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

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

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

Zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Patiromer wird die pivotale EMERALD-Studie im vorliegenden Dossier als bestverfügbare Evidenz dargestellt.

Patientencharakteristika

Die folgenden Patientencharakteristika der EMERALD-Studie werden im vorliegenden Dossier dargestellt (Tabelle 4-4, (10)).

Tabelle 4-4: Übersicht über die Patientencharakteristika der EMERALD-Studie –
Demographische Charakteristika

Patientencharakteristikum/Ausprägung	Statistisches Maß
Demographische Charakteristika	
Alter (in Jahren)	MW (SD), Median (Min; Max)
Geschlecht	n (%)
Männlich	
Weiblich	
Abstammung	n (%)
Indianische Ureinwohner Amerikas oder Ureinwohner Alaskas	
Asiatisch	
Afroamerikanisch	
Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln	
Kaukasisch	
Andere	
Ethnie	n (%)
Hispanisch oder Latino	
Nicht hispanisch oder Latino	
Nicht berichtet	
Unbekannt	
Größe (in cm)	MW (SD), Median (Min; Max)
Gewicht (in kg)	MW (SD), Median (Min; Max)
BMI (in kg/m ²)	MW (SD), Median (Min; Max)
Baseline-sK (in mEq/l, zentral gemessen)	MW (SD), Median (Min; Max)
Baseline-sK (in mEq/l, lokal gemessen)	MW (SD), Median (Min; Max)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (10)	

Tabelle 4-5: Übersicht über die Patientencharakteristika der EMERALD-Studie –
Krankheitsspezifische Charakteristika

Patientencharakteristikum/Ausprägung	Statistisches Maß
Klinische Charakteristika	
Vorliegen einer CKD	n (%)
Ätiologie der CKD bekannt?	n (%)
Nein	
Ja	
Ätiologie der CKD	n (%)
Angeborene Anomalien der Niere und des Harntraktes	
Glomeruläre Erkrankung	
Bluthochdruck	
Hämolytisch-urämisches Syndrom	
Metabolisch	
Andere	
Patienten unter Peritonealdialyse	n (%)
Patienten mit einem Nierentransplantat	n (%)
eGFR (in ml/min/1,73 m ²)	n (%), MW (SD), Median (Min; Max)
< 30 ml/min/1,73 m ²	
≥ 30 ml/min/1,73 m ²	
Diabetes mellitus (Typ 1 oder Typ 2)	n (%)
Herzinsuffizienz	n (%)
Medizinische Vorgeschichte	n (%)
Vorherige Medikation	n (%)
Begleitmedikation	n (%)
Begleitmedikation von Interesse	n (%)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (10)	

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens werden die Ergebnisse der patientenrelevanten Nutzendimensionen *Mortalität*, *Morbidität* und *Sicherheit* herangezogen. Zur Nutzendimension *gesundheitsbezogene Lebensqualität* wurden keine Endpunkte in der EMERALD-Studie erhoben (10).

Mortalität

Die Mortalität war in der EMERALD-Studie nicht als separater Endpunkt definiert. Die Erhebung der Todesfälle wurde im Rahmen der SUE durchgeführt, woraus sich Rückschlüsse auf die Anzahl der Todesfälle ziehen lassen. Die Ergebnisse werden in der Nutzendimension *Sicherheit* dargestellt (Abschnitt 4.3.2.3.3.4):

Morbidität

Für die Beurteilung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens in der Nutzendimension *Morbidität* werden die folgenden Endpunkte herangezogen:

- Veränderung des sK-Spiegels
- Anteil Studienteilnehmer mit einem sK-Spiegel zwischen 3,8 - 5,0 mEq/l

Patientenrelevanz und Validität

Die Serumkonzentration an Kalium wird regulär im Rahmen klinisch-chemischer Analysen bestimmt. Die potenziell lebensbedrohliche Elektrolytstörung Hyperkaliämie wird über einen erhöhten sK-Spiegel definiert (26, 27) und ist mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert (28). Auch wenn ein Patient mit einem erhöhten sK-Spiegel und damit bei Vorliegen einer Hyperkaliämie oftmals klinisch asymptomatisch oder symptomlos ist (29), hat eine mittels erhöhtem sK-Spiegel diagnostizierte Hyperkaliämie dennoch unmittelbare Konsequenzen für den Patienten. Denn gerade die Auswirkungen eines erhöhten sK-Spiegels auf die kardiale Erregbarkeit, die mit dem Risiko für plötzlichen Tod durch Asystolie oder Kammerflimmern behaftet sind, gilt es zu vermeiden (30-33). Daher sollte eine Hyperkaliämie zwingend therapiert werden, um die angestrebte Normokaliämie zu erreichen. Infrage kommende medikamentöse und nichtmedikamentöse Maßnahmen sind in Modul 3A Abschnitt 3.2.2 dargestellt. Zur Überwachung des Therapieerfolges und um ggf. weitere therapeutische Maßnahmen zur Senkung des sK-Spiegels einzuleiten, ist eine regelmäßige Überwachung des sK-Spiegels obligat. Die Häufigkeit der Überwachung ist ebenso wie die Therapie einer Hyperkaliämie patientenindividuell und von vielfältigen Faktoren abhängig. Maßgeblich für die Häufigkeit können z. B. anderweitige medikamentöse Behandlungen, medikamentöse Neueinstellung oder Auftitrierung mit RAASi, Progression einer chronischen Nierenerkrankung und die ernährungsbedingte Kaliumaufnahme sein. Auch wenn der sK-Spiegel formal kein validierter Surrogatparameter ist, stellt dieser den einzig validen Parameter zur Diagnosestellung und Verlaufskontrolle der potenziell lebensbedrohlichen Elektrolytstörung Hyperkaliämie dar. Da eine mittels Bestimmung des sK-Spiegels diagnostizierte Hyperkaliämie die Einleitung therapeutischer Maßnahmen für den Patienten zur Folge hat, ist dieser Endpunkt patientenrelevant.

Das mit einer Hyperkaliämie einhergehende erhöhte Mortalitätsrisiko stützt die Patientenrelevanz dieses Endpunktes (28), da Mortalität als valider und patientenrelevanter Endpunkt akzeptiert ist.

Operationalisierung

Im Rahmen der EMERALD-Studie wurde der sK-Spiegel sowohl im Lokallabor als auch im Zentrallabor (*Medpace Reference Laboratory Cincinnati oder Medpace Reference Laboratories-LEU*) gemessen und in mEq/l angegeben.

Die erhaltenen Werte wurden in das *electronic case report form* (eCRF) übertragen, was nur dem vom Prüfarzt ausgewählten Personal für die klinische Studie möglich war. Dabei war der Prüfarzt für die Richtigkeit, Vollständigkeit, Lesbarkeit und Aktualität der Daten im eCRF verantwortlich.

Bei einer Hämolyse der Proben sind die gemessenen Kaliumwerte fälschlicherweise zu hoch, was zu einer unangemessenen Auftitrierung der Studienmedikation und Schwierigkeiten bei der Interpretation der Wirksamkeitsanalysen führen kann. Das Laborhandbuch bot detaillierte Beschreibungen zum empfohlenen Vorgehen bei Blutentnahme, Probenvorbereitung und Transport, um eine Hämolyse zu minimieren. Wenn eine Blutprobe für das Zentrallabor vom Personal des Studienzentrums als hämolysiert identifiziert wurde, konnte die Blutabnahme wiederholt werden, sofern der Studienteilnehmer noch im Studienzentrum war. Anderenfalls wurde die Blutabnahme nicht wiederholt. Im SAP ist festgelegt, wie mit dem fehlenden Kaliumwert umzugehen ist.

Vom Kaliumwert-abhängige Kriterien für den Studieneinschluss der Studienteilnehmer basierten auf lokal gemessenen Kaliumwerten. Im Lokallabor gemessene Kaliumwerte (Serum oder Blut) wurden für Entscheidungen, die abhängig vom Kaliumwert waren (z. B. Titration der Patiromer-Dosis), zugrunde gelegt. Im Zentrallabor ermittelte sK-Spiegel wurden als Baselinewerte sowie für Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen herangezogen. Als Baseline-sK-Spiegel war der letzte vorhandene, im Zentrallabor gemessene sK-Spiegel vor der ersten Patiromer-Dosis definiert.

Gemäß CSP sollte der sK-Spiegel bei allen Visiten (Tag 3, Tag 7, Tag 14, Woche 3, Woche 5, Woche 7, Woche 10, Woche 14, Woche 18, Woche 22, Woche 26, Follow-up-Visite 1) erhoben werden. Die Visiten an Tag 3, in Woche 3, 10 und 22 waren optional und konnten unter definierten und im CSP festgelegten sowie im TREND-Statement (Anhang 4-E) dargestellten Voraussetzungen ausgelassen werden (24). Die Bestimmung des sK-Spiegels entfiel dementsprechend zu diesen Visiten.

Bei der Follow-up-Visite 2 wurde der sK-Spiegel nur bestimmt, wenn der bei der Follow-up-Visite 1 gemessene sK-Spiegel dem Prüfarzt Anlass zur Sorge bereitete. Die Follow-up-Visite 2 konnte optional im Studienzentrum oder auch telefonisch stattfinden.

Veränderung des sK-Spiegels von Baseline zu Tag 14 und zu Woche 26

Für die Ergebnisse zur Veränderung des sK-Spiegels von Baseline zu Tag 14 und zu Woche 26 werden die im Zentrallabor gemessenen sK-Werte herangezogen. Der Baselinewert ist der letzte, nicht fehlende im Zentrallabor gemessene sK-Spiegel vor der ersten Patiromer-Dosis. Die Veränderung des sK-Spiegels von Baseline zu Tag 14 und zu Woche 26 wird für die Kohorte der 12 bis < 18-Jährigen ausgewertet.

Anteil Studienteilnehmer mit sK-Spiegel zwischen 3,8 - 5,0 mEq/l zu Tag 14 (PD-/Dosisfindungsphase) und zu Woche 26 (Langzeitbehandlungsphase)

Für die Ergebnisse zum Anteil Studienteilnehmer mit sK-Spiegel zwischen 3,8 - 5,0 mEq/l zu Tag 14 und zu Woche 26 werden die im Zentrallabor gemessenen sK-Werte herangezogen. Der Anteil Studienteilnehmer mit sK-Spiegel zwischen 3,8 - 5,0 mEq/l wird für die Kohorte der 12 bis < 18-Jährigen ausgewertet.

Sicherheit

Für die Beurteilung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in der Nutzendimension *Sicherheit* werden die folgenden Endpunkte herangezogen:

- Gesamtraten
 - UE
 - UE differenziert nach Schweregrad (mild, moderat, schwer)
 - SUE
 - Therapieabbruch aufgrund von UE
 - Tod aufgrund von UE
- UE, schwere UE und SUE nach *System Organ Class (SOC)* und *Preferred Terms (PT)*
 - UE, die bei mind. 10 % der Studienteilnehmer in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE, die bei mind. 5 % der Studienteilnehmer in einem Studienarm aufgetreten sind
 - SUE, die bei mind. 5 % der Studienteilnehmer in einem Studienarm aufgetreten sind
- UE von besonderem Interesse differenziert nach Schweregrad (mild, moderat, schwer)
 - Gastrointestinale Ereignisse
 - Renale Ereignisse
 - Allergische Reaktionen

Patientenrelevanz und Validität

UE stellen eine Beeinträchtigung des Gesundheitszustandes des Patienten dar und haben somit direkte Auswirkungen auf den Patienten. Sie sind daher als patientenrelevant zu betrachten. Sowohl das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) als auch der G-BA (VerfO § 3 Absatz (Abs.) 1 des 5. Kapitels) definieren die Verringerung von Nebenwirkungen als patientenrelevanten Endpunkt (9, 34).

Sowohl die Kodierung der UE gemäß *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) (Version 23.1) als auch die Auswertung der UE erfolgte nach internationalen Standards. Die Erfassung erfolgte in Einklang mit der E6 Leitlinie für *Good Clinical Practice* des *International Council for Harmonisation* (ICH), welche internationalen Standards entspricht und als validiert gilt.

Operationalisierung

UE, einschließlich SUE, wurden ab der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zur letzten Visite des Studienteilnehmers, üblicherweise der letzten Follow-up-Visite, erfasst. Jedes UE oder SUE wurde solange nachbeobachtet, bis es abklang oder sich nicht verschlechterte. Der Prüfarzt musste jedes UE melden, das nach dem Zeitraum zur Erfassung von UE auftrat, wenn nach seiner Einschätzung eine begründete Möglichkeit bestand, dass das UE im Zusammenhang mit Patiromer oder einer Intervention im Rahmen der Studie steht.

Unerwünschte Ereignisse

Im Dossier werden die *treatment-emergent adverse events* (TEAE) dargestellt. Diese waren definiert als jedes neu auftretende oder sich in seinem Schweregrad verschlechternde UE, das nach Initiierung der Studienmedikation auftrat. Dies umfasst:

- Jeden neuen Krankheitszustand, jedes neue Anzeichen oder Symptom, jede klinisch bedeutsame Anomalie bei der körperlichen Untersuchung oder jedes neu diagnostizierte Ereignis, das während des Zeitraumes zur Erfassung von UE auftrat. Eingeschlossen waren auch Zeichen oder Symptome im Zusammenhang mit einer Grunderkrankung, die vor dem Zeitraum für die Erfassung von UE nicht vorhanden waren.
- Jeden vorbestehenden Zustand, der sich in Schweregrad, Häufigkeit oder Art nach Unterzeichnung der Einwilligungserklärung durch den gesetzlichen Vertreter und falls erforderlich nach Zustimmung des Studienteilnehmers innerhalb des Zeitraumes für die Erfassung von UE verschlechterte.
- Komplikationen, die infolge von protokollgemäßen Interventionen auftraten.

Ein UE konnte bei jeder Anwendung der Studienmedikation (z. B. *Off Label Use* in Kombination mit anderen Arzneimitteln) und bei jeder Gabe, Formulierung oder Dosis, inkl. Überdosis, auftreten. Dazu zählten auch alle Nebenwirkungen, Verletzungen, Toxizitäten oder Überempfindlichkeitsreaktionen, die bei einem Studienteilnehmer in dieser Studie auftreten können.

Laborparameter, Elektrokardiogramme (EKG), Vitalparameter und Bewertungen der Sicherheit außerhalb der Norm wurden als UE definiert, falls sie mind. eins der folgenden Kriterien erfüllen:

- In Zusammenhang mit einem Symptom stehend oder zu einer Diagnose führend. In diesem Fall sollte das Symptom oder die Diagnose als UE dokumentiert werden.
- Abbruch der Behandlung mit Patiromer.
- Erfordernis einer weiteren Behandlung oder Überweisung des Studienteilnehmers für weitere Untersuchungen, die nicht vom Protokoll umfasst waren (wiederholte Untersuchungen oder Titration waren im Protokoll inkludiert).
- Der Prüfarzt oder der Sponsor stufte die Abnormalität als klinisch signifikant ein (z. B. asymptomatische Erhöhung der Kreatinkinase > 5.000 IU/l).

Unerwünschte Ereignisse differenziert nach Schweregrad

UE konnten in die Schweregrade mild, moderat und schwer differenziert werden. Die Schweregrade waren wie folgt definiert:

- Mild: Keine Beeinträchtigung der normalen Aktivitäten. Bewusste Wahrnehmung von Anzeichen oder Symptomen, die aber leicht zu tolerieren waren. Symptome waren vorübergehend und erforderten keine Medikation oder medizinische Untersuchung.
- Moderat: Beeinträchtigung der normalen Aktivitäten. Unwohlsein war möglich. Eine Behandlung konnte erforderlich sein.
- Schwer: Signifikante Beeinträchtigung der normalen Aktivitäten. Handlungsunfähigkeit war möglich. Eine medizinische Untersuchung oder Behandlung konnte erforderlich sein.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Ein SUE war ein UE, das mind. eins der folgenden Kriterien erfüllte:

- Es führte zum Tod.
- Es war lebensbedrohlich.
- Es erforderte eine Hospitalisierung oder eine Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung. Ausnahmen hiervon bildeten:
 - Aufsuchen der Notaufnahme oder einer Abteilung des Krankenhauses, die nicht zu einer stationären Einweisung führte.
 - Elektive Operation eines vorbestehenden Zustandes, der sich nicht verschlechterte.
 - Routineuntersuchungen, die eine stationäre Aufnahme erforderten.
 - Stationäre Aufnahme aus sozialen Aspekten.
- Es führte zu einer anhaltenden oder signifikanten Behinderung/Invalidität, d. h. zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Fähigkeit, normalen Lebensfunktionen/normalen Aktivitäten des täglichen Lebens nachzugehen.

- Es handelte sich um eine angeborene Anomalie oder einen Geburtsfehler bei einem Nachkommen einer weiblichen Studienteilnehmerin, die Patiromer einnahm, oder um eine angeborene Anomalie oder einen Geburtsfehler bei der weiblichen Partnerin eines männlichen Studienteilnehmers, der Patiromer während der Durchführung der klinischen Studie einnahm.
- Es handelte sich um ein wichtiges medizinisches Ereignis, das nicht unmittelbar lebensbedrohlich war oder zu Tod oder Hospitalisierung führte, aber nach ärztlichem Ermessen eine Gefahr für den Studienteilnehmer darstellte und möglicherweise eine medizinische oder chirurgische Intervention erforderte, um Ereignisse wie z. B. Blutdyskrasien oder Krampfanfälle zu verhindern.

Sowohl der Prüfarzt als auch der Sponsor konnte feststellen, dass es sich bei einem UE um ein SUE handelt. Wenn entweder der Prüfarzt oder der Sponsor der Ansicht war, dass ein Ereignis schwerwiegend war, muss es als schwerwiegend betrachtet werden und für eine beschleunigte Meldung bewertet werden.

Therapieabbruch aufgrund von UE

UE, die zum Abbruch der Behandlung mit Patiromer führten.

Tod aufgrund von UE

Jegliche UE, die zum Tod eines Patienten führten.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Im CSP der EMERALD-Studie waren gastrointestinale Ereignisse, renale Ereignisse und allergische Reaktionen als UE von besonderem Interesse präspezifiziert. Gastrointestinale Ereignisse wurden über die beiden engen standardisierten MedDRA Queries (SMQs) „Unspezifische Entzündungen und Funktionsstörungen im Magen-Darm-Trakt“ oder „Gastrointestinale Perforation, Ulzeration, Blutung oder Obstruktion“ erhoben. Nierenfunktionsereignisse wurden über die engen SMQ „akutes Nierenversagen“ oder „CKD“ ermittelt. Allergische Reaktionen wurden über den SMQ „anaphylaktische Reaktion“ (enger und weiter Begriff per MedDRA Algorithmus) oder über den engen SMQ „Hypersensitivität“ erfasst.

Auswertung und Darstellung der Endpunkte im Dossier

Aufgrund des einarmigen, offenen Studiendesigns erfolgt die Darstellung der Ergebnisse deskriptiv.

Kontinuierliche Endpunkte

Für kontinuierliche Endpunkte werden die Anzahl Studienteilnehmer in der Studie bzw. der Kohorte (N), die Anzahl Studienteilnehmer je Messzeitpunkt (Visite, n_{Visite}) bzw. die Anzahl Studienteilnehmer, welche in die Analyse eingegangen sind (n), dargestellt. Sofern Werte zu Baseline und Postbaseline vorliegen, wird ein Studienteilnehmer in die Analyse eingeschlossen.

Zudem werden die Mittelwerte (MW) mit SD zu Baseline sowie für jeden Messzeitpunkt (Visite) und die Veränderung von Baseline zu Tag 14 und zu Woche 26 (MW (SD)) deskriptiv dargestellt.

Binäre Endpunkte

Für binäre Endpunkte werden die Anzahl Studienteilnehmer in der Studie bzw. der Kohorte (N), die Anzahl Studienteilnehmer je Messzeitpunkt (Visite, n_{visite}) und Anzahl (n) bzw. Anteil (%) der Studienteilnehmer mit Ereignis je Visite erfasst. Zusätzlich zum Anteil der Studienteilnehmer mit Ereignis wird das exakte, binominale 95 %-KI nach Clopper-Pearson angegeben (nicht für UE).

Umgang mit fehlenden Daten

Bei fehlenden Angaben zu UE wurden folgende Imputationsregeln angewandt:

- Ein UE, dessen Datum des erstmaligen Auftretens mit dem Datum der ersten Verabreichung übereinstimmte, wurde als behandlungsbedingt betrachtet, es sei denn, es gab Evidenz, die dagegen sprach.
- Ein UE mit fehlendem Schweregrad wurde dem höchsten Schweregrad zugeordnet, der bei dem Studienteilnehmer unter allen Ereignissen mit demselben PT beobachtet wurde. Wenn es keine anderen UE mit demselben PT gab, wurde das UE als schwerwiegend gezählt.
- Einem UE, für das der Zusammenhang zum Studienmedikament fehlte, wurde ein möglicher Zusammenhang zugeordnet.

Studienpopulation

Die Analyse der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte erfolgte in der EMERALD-Studie gemäß SAP (25) auf Basis der *Safety*-Population, die in der EMERALD-Studie identisch mit der *Efficacy*-Population war. Die *Safety*-Population umfasste alle Studienteilnehmer, die mind. eine Dosis Patiromer eingenommen haben.

Im initialen CPS war eine Einteilung der Studienteilnehmer entsprechend ihres Alters vorgesehen:

- Kohorte der 12 bis < 18-Jährigen
- Kohorte der 6 bis < 12-Jährigen
- Kohorte der 2 bis < 6-Jährigen

Das vorliegende Dossier bezieht sich ausschließlich auf die Ergebnisse der Kohorte der 12 bis < 18-Jährigen aus der EMERALD-Studie.

Die möglichen Startdosierungen von Patiromer wurden basierend auf den medianen Gewichten in den jeweiligen Kohorte bestimmt. Folgende Startdosierungen waren für die Kohorte der 12 bis < 18-Jährigen vorgesehen:

- Kohorte der 12 bis < 18-Jährigen: 4,2 g/Tag, 8,4 g/Tag, 16,8 g/Tag

Die Startdosierungen konnten basierend auf der Empfehlung des *drug safety monitoring committee* (DSMC) nach Überprüfung der Sicherheits- und Pharmakodynamik(PD)-Daten angepasst werden. Es wurde mit der niedrigsten, für die Kohorte der 12 bis < 18-Jährigen vorgesehenen Patiromer-Dosis (4,2 g) begonnen. Gemäß CSP wurden zunächst pro Dosiskohorte drei Studienteilnehmer behandelt. Nach Ermittlung einer sicheren und wirksamen Startdosis, der das DSMC zustimmen musste, erhielten neun weitere Studienteilnehmer die ausgewählte Startdosis. Sofern die erste getestete Startdosis nicht als sicher und wirksam eingestuft wurde, sollte eine Testung mit der nächsthöheren Startdosis an drei weiteren Studienteilnehmern erfolgen. Wenn auch diese Startdosis nicht als sicher und wirksam eingestuft wurde, wurde die höchste Startdosis an drei weiteren Studienteilnehmer getestet.

Während der Behandlung mit Patiromer waren folgende Dosisanpassungen erlaubt, um einen sK-Spiegel zwischen 3,8 - 5,0 mEq/l zu erreichen und beizubehalten:

- Kohorte der 12 bis < 18-Jährigen: Erhöhung oder Erniedrigung um 4,2 g/Tag (Maximaldosis: 25,2 g/Tag)

Eine Dosisanpassung sollte zur nächsten geplanten Patiromer-Gabe erfolgen.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität⁷ erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden.

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

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

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

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.

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

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

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Da es sich bei der EMERALD-Studie um eine einarmige, offene Phase II-Studie handelt und Subgruppenanalysen dementsprechend keine Informationen über eine mögliche Effektmodifikation bieten, werden im vorliegenden Dossier keine Subgruppenanalysen dargestellt.

Zudem wären Subgruppenanalysen aufgrund der geringen Anzahl an Studienteilnehmern nicht aussagekräftig bzw. nach den vom G-BA definierten Kriterien nicht durchführbar (Abschnitt 4.3.1.3.2). Dieses Vorgehen wurde in anderen Nutzenbewertungsverfahren akzeptiert (35-37).

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}.

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: https://www.gmds.de/fileadmin/user_upload/Publikationen/Stellungnahmen/20120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

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

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

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

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
Es existiert keine RCT im vorliegenden AWG (Behandlung einer Hyperkaliämie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren).					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

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

Stand der Information: 17.11.2023

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

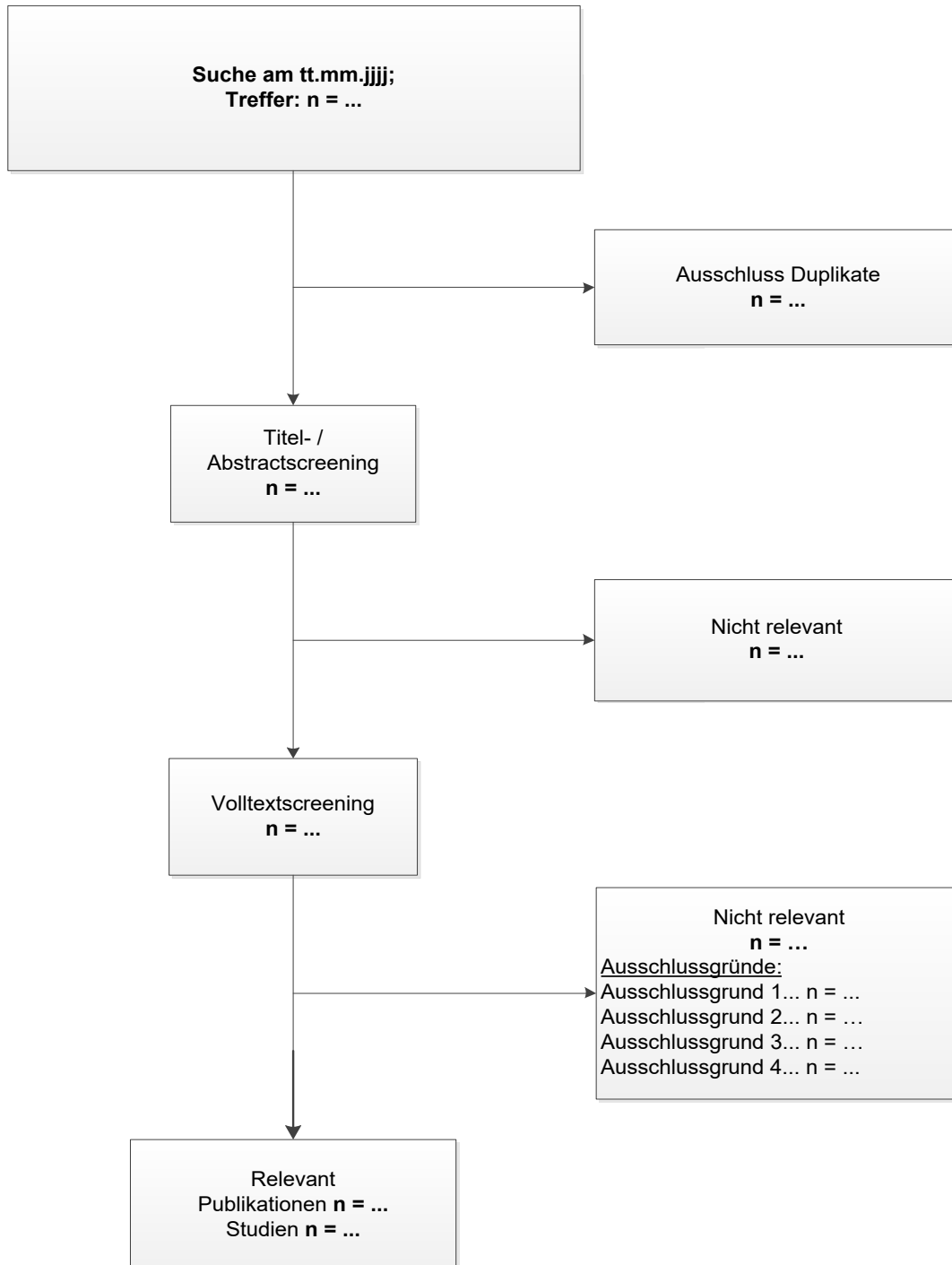


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

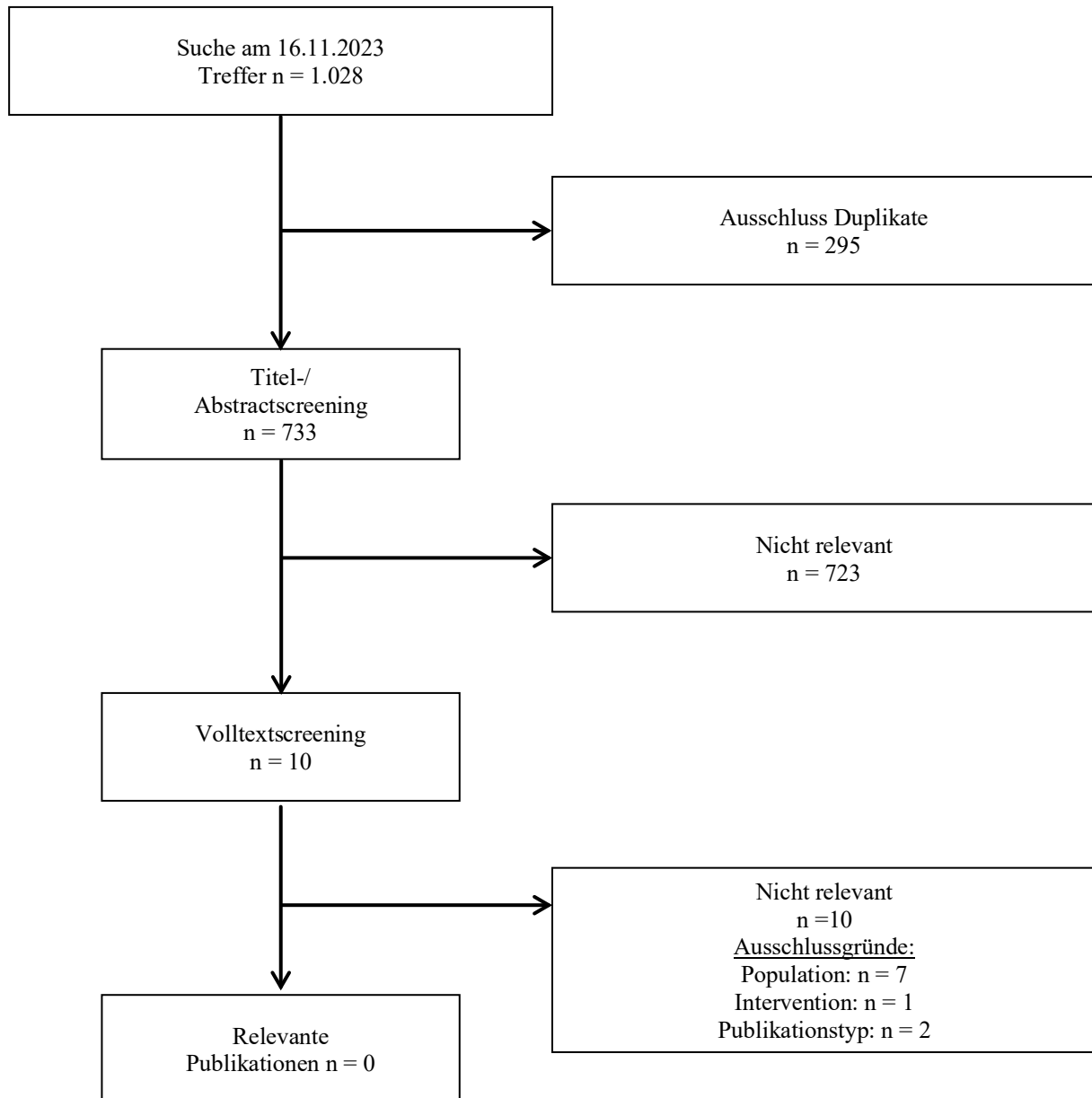


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurde keine Publikation zu RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im vorliegenden AWG (Behandlung einer Hyperkaliämie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren) identifiziert (Stand: 16.11.2023).

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Es wurde keine RCT im vorliegenden AWG (Behandlung einer Hyperkaliämie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren) identifiziert.				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 17.11.2023

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde.

Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. [Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

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

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

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Es wurde keine RCT im vorliegenden AWG (Behandlung einer Hyperkaliämie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren) identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

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

Stand der Information: 16.11.2023

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
Es wurde keine RCT im vorliegenden AWG (Behandlung einer Hyperkaliämie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren) identifiziert.						
Aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Es wurde keine RCT im vorliegenden AWG (Behandlung einer Hyperkaliämie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren) identifiziert.						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Nicht zutreffend.						
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

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

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
Nicht zutreffend.			
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrucher, Studienabbrucher, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
Nicht zutreffend.				
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

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

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

Nicht zutreffend.

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 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Nicht zutreffend.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

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

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

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

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

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z. B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z. B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-16: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-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 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> 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
Nicht zutreffend.						

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 4-18: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
Nicht zutreffend.	

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

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z. B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z. B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.

¹⁶ unbesetzt

- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z. B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

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

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

Tabelle 4-19: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmodifikator-a>	<Effektmodifikator-b>	<Effektmodifikator-c>	<Effektmodifikator-d>
Gesamtmortalität						
Nicht zutreffend.						
<Endpunkt 2>						
Nicht zutreffend.						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n. d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-20 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-20: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator- b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator- d>
Gesamt mortalität						
Nicht zutreffend.						
<Endpunkt 2>						
Nicht zutreffend.						
k.A.: keine Angabe.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-22: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
Nicht zutreffend.					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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

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

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend.						

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 4-25: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht zutreffend.	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse:* Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.
- *Ergebnisse zu den Effekten:* Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.
- *Konsistenzprüfung:* Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 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 4-26: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-28: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend

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 4-29: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
	Nicht zutreffend.			

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-30: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
EMERALD (NCT03087058)	Ja	Ja	Abgeschlossen ^a	Die Studiendauer umfasste bis zu 28 Wochen. An die Screeningphase schlossen sich folgende Phasen an: <ul style="list-style-type: none"> • PD-/Dosisfindungsphase (14 Tage) • Langzeitbehandlungsphase (bis zu 24 Wochen) • Follow up-Phase (14 Tage) 	Es erfolgte eine altersabhängige Behandlung der Studienteilnehmer mit Patiromer: <p>Kohorte der 12 bis < 18-Jährigen</p> <p>Kohorte der 6 bis < 12-Jährigen</p> <p>Kohorte^{3b} der 2 bis < 6-Jährigen</p> <p><u>PD-/Dosisfindungsphase:</u></p> <p>Kohorte der 12 bis < 18-Jährigen: 4,2 g/Tag, 8,4 g/Tag, 16,8 g/Tag</p> <p>Kohorte der 6 bis < 12-Jährigen: 2 g/Tag, 4 g/Tag, 8 g/Tag</p> <p><u>Langzeitbehandlungsphase:</u></p> <p>Einnahme der in der PD-/Dosisfindungsphase ermittelten individuellen Dosis.</p>

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
EMERALD-2 (NCT05766839)	Nein	Ja	Laufend	Die Studiendauer umfasst bis zu 60 Wochen: <ul style="list-style-type: none"> • Screeningphase (bis zu 2 Wochen) • PD-/Dosisfindungsphase (4 Wochen; Part 1) • optionale Sicherheits-Extensionsphase (52 Wochen; Part 2) • Follow-up-Phase (2 Wochen) 	Es erfolgt eine altersabhängige Behandlung der Studienteilnehmer mit Patiromer: Kohorte der 6 bis < 12-Jährigen Kohorte der 2 bis < 6-Jährigen Kohorte der 0 bis < 2-Jährigen
<p>a: Die Rekrutierung der Studienteilnehmer für die EMERALD-Studie wurde in Abstimmung mit den Zulassungsbehörden (EMA und FDA) vorzeitig beendet. Der Database Lock erfolgte am 08. Juni 2022.</p> <p>b: Es wurden keine Studienteilnehmer in die Kohorte der 2 bis < 6-Jährigen aufgrund der Änderungen im PIP rekrutiert.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-30 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 17.11.2023

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-30 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-31: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
EMERALD-2 (NCT05766839)	Population; laufende Studie; keine Ergebnisse
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

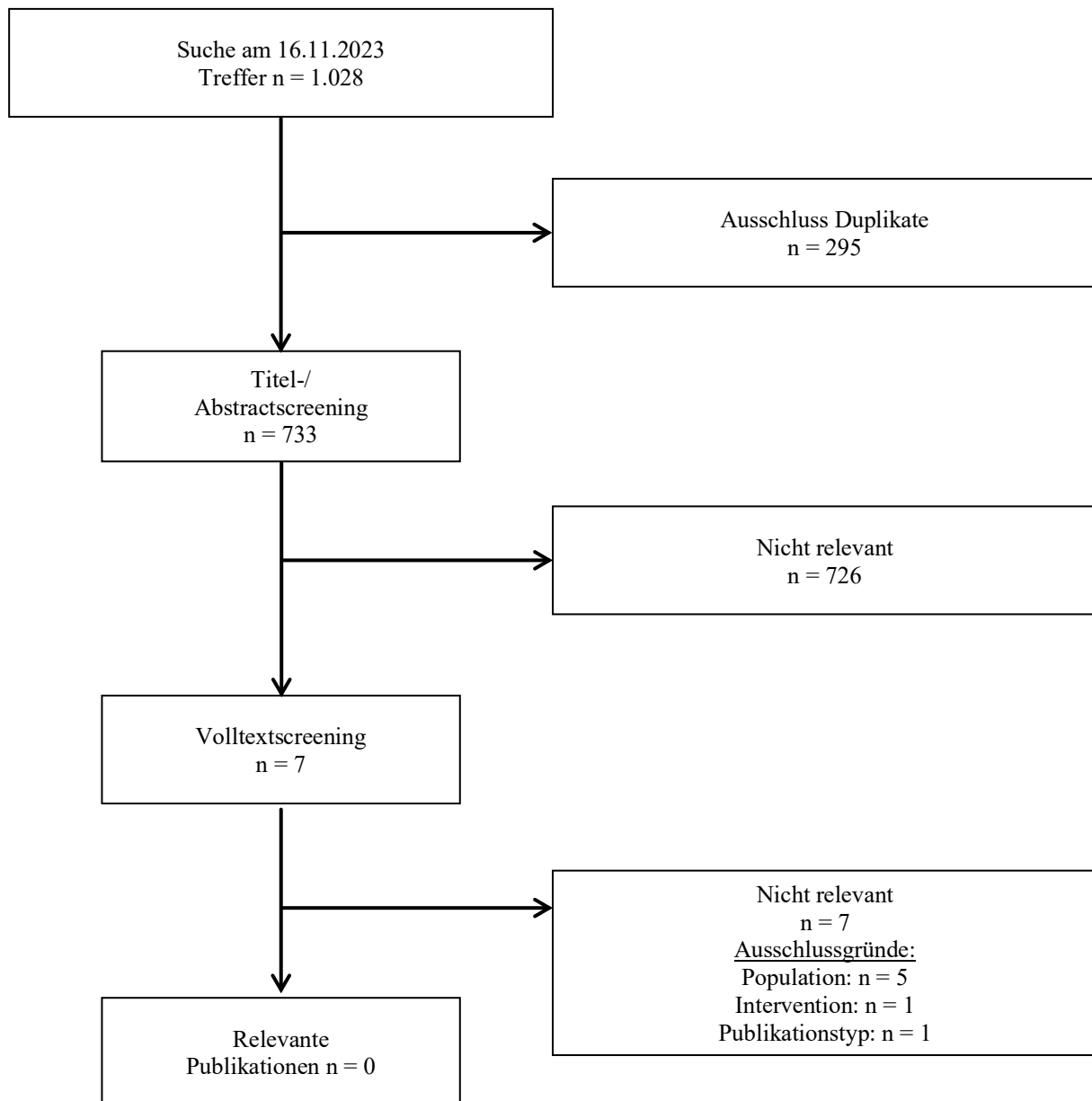


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurde keine Publikation zu weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel im vorliegenden AWG (Behandlung einer Hyperkaliämie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren) identifiziert (Stand: 16.11.2023).

Vorläufige Ergebnisse der EMERALD-Studie wurden auf der *American Society of Nephrology Kidney Week* 2019 durch Warady et al. präsentiert:

Warady BA, Gross C, Mayo M, Ma J, Yllana J, Shapiro L, Schaefer FS. "Patiromer Treatment of Hyperkalemia in Adolescent Children with CKD: Initial Results from EMERALD". 2019 (38)

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-30) 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 4-32: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
EMERALD	ClinicalTrials.gov NCT03087058 (39) EU-CTR 2016-002785-31 (40) WHO ICTRP EUCTR2016-002785-31-DE (41) NCT03087058 (42)	Ja	Nein	Abgeschlossen ^b

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

b: Die Rekrutierung der Studienteilnehmer für die EMERALD-Studie wurde in Abstimmung mit den Zulassungsbehörden (EMA und FDA) vorzeitig beendet. Der Database Lock erfolgte am 08. Juni 2022.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-32 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 17.11.2023

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-30) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-33: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Es wurde keine Studie im vorliegenden AWG (Behandlung einer Hyperkaliämie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren) identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-33 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 16.11.2023

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2, 4.3.2.3.1.3 und 4.3.2.3.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.2.3.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-34: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
EMERALD	Ja	Ja	Nein	Ja (10)	Ja (39-42)	Nein ^e (38)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.2.3.4 (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: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

e: Vorläufige Ergebnisse der EMERALD-Studie wurden auf der *American Society of Nephrology Kidney Week 2019* durch Warady et al. präsentiert.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-35: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
EMERALD	Offene, multizentrische Phase II-Studie mit multiplen Dosierungen und verschiedenen Kohorten	Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis < 18 Jahren mit CKD und Hyperkaliämie ^a	Patiromer Zahl der eingeschlossenen Patienten ^b nach Kohorte: Kohorte der 12 bis < 18-Jährigen N = 14 Kohorte der 6 bis < 12-Jährigen N = 9 Kohorte der 2 bis < 6-Jährigen ^a N = 0	<u>Screening:</u> bis zu 7 Tage <u>PD-/Dosisfindungsphase:</u> 14 Tage <u>Langzeitbehandlungsphase:</u> bis zu 24 Wochen <u>Follow-up:</u> 14 Tage Die Studie wurde am 13. Mai 2022 beendet ^c . Database Lock: 08. Juni 2022	37 Studienzentren in 8 Ländern in Nordamerika, Europa und Afrika 6. Juli 2017: Aufnahme des ersten Studienteilnehmers 30. April 2021: letzte Visite des letzten Studienteilnehmers 13. Mai 2022: Ende der Studie	<u>Primärer Endpunkt:</u> • Veränderung des sK-Spiegels von Baseline zu Tag 14 <u>Sekundärer Endpunkt:</u> • Anteil Studienteilnehmer mit einem sK-Spiegel von 3,8 - 5,0 mEq/l an Tag 14 (initiale PD-/Dosisfindungsphase) • Anteil Studienteilnehmer mit einem sK-Spiegel von 3,8 - 5,0 mEq/l bei einem Besuch zu einen beliebigen Zeitpunkt bis Monat 6 (Langzeitbehandlungsphase)

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						<p><u>Sicherheitsendpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz und Schwere von UE • Veränderung klinischer Laborwerte im Vergleich zu Baseline^d • Veränderungen der Vitalparameter und des EKG im Vergleich zu Baseline
<p>a: Es wurden keine Studienteilnehmer in die Kohorte der 2 bis < 6-Jährigen aufgrund der Änderungen im PIP rekrutiert.</p> <p>b: Da es sich bei der vorliegenden Studie um eine unkontrollierte <i>Open-Label</i>-Studie handelt, erhielten alle Studienteilnehmer Patiromer entsprechend ihrer Zuordnung in die Kohorten. Eine Randomisierung erfolgte aufgrund des Studiendesigns nicht.</p> <p>c: Die Rekrutierung der Studienteilnehmer für die EMERALD-Studie wurde in Abstimmung mit den Zulassungsbehörden (EMA und FDA) vorzeitig beendet.</p> <p>d: Die untersuchten klinischen Laborwerte umfassen Hämatologie, Serumchemie inkl. Magnesium, Phosphat, Calcium und Fluorid.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quellen: (10, 24, 25)</p>						

Tabelle 4-36: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Kohorte der 12 bis < 18-Jährigen (Startdosis Patiomer 4,2 g/Tag)	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
EMERALD	<p><u>PD-/Dosisfindungsphase^{a,b}:</u> 4,2 g, 8,4 g oder 16,8 g pro Tag</p> <p><u>Langzeitbehandlungsphase:</u> Einnahme der in der PD-/Dosisfindungsphase ermittelten individuellen Dosis. Zur Anpassung der Patiomer-Dosis war eine Erhöhung oder Erniedrigung um 4,2 g/Tag^c zulässig.</p>	<p><u>Anpassung der Patiomer-Dosis^c während der PD-/Dosisfindungsphase:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Möglich ab Tag 7 bei einem sK-Spiegel > 5 mEq/l • Nicht notwendig, wenn der sK-Spiegel im Vergleich zur letzten Visite um 0,5 mEq/l gesunken war • Bei einem sK-Spiegel < 3,8 mEq/l konnte die Patiomer-Dosis auf 0 g/Tag gesenkt werden • Bei einem sK-Spiegel $\geq 5,5$ mEq/l an Tag 3^d, der gleichzeitig höher war als bei der letzten Messung, war eine Erhöhung der Patiomer-Dosis bereits an Tag 3 möglich <p><u>Anpassung der Patiomer-Dosis^c während der Langzeitbehandlungsphase:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Möglich bei einem sK-Spiegel > 5 mEq/l • Nicht notwendig, wenn der sK-Spiegel im Vergleich zur letzten Visite um 0,5 mEq/l gesunken war • Bei einem sK-Spiegel < 3,8 mEq/l war eine Senkung der Patiomer-Dosis auf eine Dosis von 0 g/Tag möglich
<p>a: Die PD-/Dosisfindungsphase wurde mit der als niedrigste Startdosis für die Kohorte der 12 bis < 18-Jährigen definierten Dosis begonnen.</p> <p>b: Gemäß CSP wurden zunächst pro Dosiskohorte drei Studienteilnehmer behandelt. Nach Ermittlung einer sicheren und wirksamen Startdosis, der das DSMC zustimmen musste, sollten neun weitere Studienteilnehmer die ausgewählte Startdosis erhalten. Sofern die erste getestete Startdosis nicht als sicher und wirksam eingestuft wurde, sollte eine Testung mit der nächsthöheren Startdosis an drei weiteren Studienteilnehmern erfolgen. Wenn auch diese Startdosis nicht als sicher und wirksam eingestuft wurde, wurde die höchste Startdosis an drei weiteren Studienteilnehmer getestet.</p> <p>c: Die Patiomer-Dosis wurde anhand des gemessenen sK-Spiegel so angepasst, dass ein sK-Spiegel zwischen 3,8 - 5,0 mEq/l erreicht und beibehalten wurde. Eine Anpassung der Patiomer-Dosis sollte zur nächsten geplanten Gabe erfolgen.</p> <p>d: Die Sicherheitsbewertung an Tag 3 war optional für Studienteilnehmer, deren sK-Spiegel bei der letzten Messung < 5,5 mEq/l war, und verpflichtend für Studienteilnehmer, deren sK-Spiegel $\geq 5,5$ mEq/l war.</p> <p>e: Das DSMC konnte den Titrationsalgorithmus nach Überprüfung der Sicherheits- und PD-Daten der zuvor eingeschlossenen Studienteilnehmer anpassen.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quellen: (10, 24, 25)</p>		

Tabelle 4-37: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demographische Charakteristika) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Patientencharakteristikum/ Ausprägung	Kohorte der 12 bis < 18-Jährigen (Startdosis Patiromer 4,2 g/Tag) N = 14
Demographische Charakteristika	
Alter (in Jahren)	
MW (SD)	14,5 (1,99)
Median (Min; Max)	14,5 (12; 17)
Geschlecht (n (%))	
Männlich	11 (78,6)
Weiblich	3 (21,4)
Abstammung (n (%))	
Indianische Ureinwohner Amerikas oder Ureinwohner Alaskas	0
Asiatisch	0
Afroamerikanisch	0
Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln	0
Kaukasisch	14 (100)
Andere	0
Ethnie (n (%))	
Hispanisch oder Latino	1 (7,1)
Nicht hispanisch oder Latino	13 (92,9)
Nicht berichtet	0
Unbekannt	0
Größe (in cm)	
MW (SD)	162,21 (12,402)
Median (Min; Max)	161,50 (145,0; 187,0)
Gewicht (in kg)	
MW (SD)	50,74 (12,308)
Median (Min; Max)	50,20 (34,5; 76,4)
BMI (in kg/m ²)	
MW (SD)	19,10 (2,983)
Median (Min; Max)	18,80 (15,2; 24,4)
Baseline-sK (in mEq/l, zentral gemessen)	
MW (SD)	5,54 (0,323)
Median (Min; Max)	5,45 (5,1; 6,2)

Patientencharakteristik/ Ausprägung	Kohorte der 12 bis < 18-Jährigen (Startdosis Patiromer 4,2 g/Tag) N = 14
Demographische Charakteristika	
Baseline-sK (in mEq/l, lokal gemessen)	
MW (SD)	5,50 (0,248)
Median (Min; Max)	5,50 (5,1; 6,0)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (10)	

Tabelle 4-38: Charakterisierung der Studienpopulationen (Krankheitsspezifische Charakteristika) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Patientencharakteristikum/ Ausprägung	Kohorte der 12 bis < 18-Jährigen (Startdosis Patiromer 4,2 g/Tag) N = 14
Klinische Charakteristika	
Vorliegen einer CKD (n (%))	14 (100)
Ätiologie der CKD bekannt? (n (%))	
Nein	4 (28,6)
Ja	10 (71,4)
Ätiologie der CKD (n (%))	
Angeborene Anomalien der Niere und des Harntraktes	9 (64,3)
Glomeruläre Erkrankung	1 (7,1)
Bluthochdruck	0
Hämolytisch-urämisches Syndrom	0
Metabolisch	0
Andere	4 (28,6)
Patienten unter Peritonealdialyse (n (%))	0
Patienten mit einem Nierentransplantat (n (%))	1 (7,1)
eGFR (in ml/min/1,73 m ² , n (%))	
< 30 ml/min/1,73 m ²	8 (57,1)
≥ 30 ml/min/1,73 m ²	6 (42,9)
MW (SD)	28,7 (13,70)
Median (Min; Max)	27,0 (9; 56)
Diabetes mellitus (n (%))	
Typ 1	1 (7,1)
Typ 2	0
Herzinsuffizienz (n (%))	0
Medizinische Vorgeschichte (n (%)) ^a	14 (100)
Erkrankungen des Blutes und des lymphatischen Systems	5 (35,7)
Angeborene, familiäre oder genetische Erkrankungen	4 (28,6)
Endokrine Erkrankungen	7 (50,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (28,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	6 (42,9)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	5 (35,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	4 (28,6)

Patientencharakteristik/ Ausprägung	Kohorte der 12 bis < 18-Jährigen (Startdosis Patiromer 4,2 g/Tag) N = 14
Gefäßerkrankungen	4 (28,6)
Erkrankungen des Auges	2 (14,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	3 (21,4)
Erkrankungen des Nervensystems	3 (21,4)
Leber- und Gallenerkrankungen	2 (14,3)
Erkrankungen des Immunsystems	2 (14,3)
Psychiatrische Erkrankungen	2 (14,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	2 (14,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	2 (14,3)
Vorherige Medikation (n (%)) ^{a, b}	14 (100)
RAS-Inhibitoren	8 (57,1)
Antianämiepräparate	4 (28,6)
Vitamine	8 (57,1)
Diuretika	6 (42,9)
Allgemeine Nährstoffe	2 (14,3)
Calciumkanalblocker	6 (42,9)
Arzneimittel zur Behandlung säure- bedingter Störungen	4 (28,6)
Antidiarrhoika, Intestinale entzündungshemmende/antiinfektiöse Wirkstoffe	2 (14,3)
Mineralstoffpräparate	3 (21,4)
Nicht spezifizierte pflanzliche und tradi- tionelle Arzneimittel	2 (14,3)
Immunsuppressiva	2 (14,3)
Schilddrüsenpräparate	2 (14,3)
Antigichtmittel	2 (14,3)
Betablocker	2 (14,3)
Begleitmedikation (n (%)) ^{a, b}	14 (100)
RAS-Inhibitoren	8 (57,1)
Antianämiepräparate	5 (35,7)
Vitamine	8 (57,1)
Diuretika	6 (42,9)
Allgemeine Nährstoffe	2 (14,3)
Calciumkanalblocker	5 (35,7)

Patientencharakteristik/ Ausprägung	Kohorte der 12 bis < 18-Jährigen (Startdosis Patiromer 4,2 g/Tag) N = 14
Arzneimittel zur Behandlung säurebedingter Störungen	4 (28,6)
Analgetika	4 (28,6)
Antidiarrhoika, intestinale entzündungshemmende/antiinfektiöse Wirkstoffe	2 (14,3)
Mineralstoffpräparate	3 (21,4)
Nicht spezifizierte pflanzliche und tradi- tionelle Arzneimittel	2 (14,3)
Arzneimittel zur Behandlung von Obstipation	2 (14,3)
Immunsuppressiva	2 (14,3)
Schilddrüsenpräparate	2 (14,3)
Antigichtmittel	2 (14,3)
Betablocker	2 (14,3)
Nasal zu applizierende Präparate	2 (14,3)
Begleitmedikation von Interesse (n (%)) ^{a, b}	13 (92,9)
RAS-Inhibitoren	8 (57,1)
ACE-Hemmer	8 (57,1)
Diuretika	6 (42,9)
Low-ceiling Diuretika, Thiazide	4 (28,6)
Calciumkanalblocker	5 (35,7)
selektive Calciumkanalblocker mit vorwiegend vaskulären Effekten	5 (35,7)
Betablocker	2 (14,3)
<p>a: Bei der medizinischen Vorgeschichte, der vorherigen Medikation und der Begleitmedikation werden nur Angaben gemacht, wenn mind. 10 % der Studienteilnehmer in einem Studienarm betroffen waren.</p> <p>b: Als Begleitmedikation waren Medikamente definiert, deren Einnahme zur oder vor der letzten Dosis des Studienmedikaments begonnen wurde und deren Beendigung der Einnahme zur oder nach der ersten Dosis des Studienmedikaments erfolgte oder kein Ende der Einnahme bekannt war.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (10)</p>	

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

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

Bei der EMERALD-Studie handelt es sich um eine nicht randomisierte, einarmige, offene, multizentrischen Phase II-Studie mit multiplen Dosierungen des zu bewertenden Arzneimittels Patiromer in verschiedenen Kohorten. Die EMERALD-Studie umfasste zwei Behandlungsphasen: eine 14-tägigen PD-/Dosisfindungsphase und eine sich daran anschließende Langzeitbehandlungsphase von bis zu 24 Wochen. Auf die Behandlungsphasen folgte eine 14-tägige Follow-up-Phase, sodass die Gesamtstudiendauer bis zu 28 Wochen betrug.

Ziel der EMERALD-Studie war die Bewertung der pharmakodynamischen Wirkung, Sicherheit und Verträglichkeit von Patiromer bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis < 18 Jahre mit CKD und Hyperkaliämie.

Das CSP der EMERALD-Studie schloss Studienteilnehmer im Alter von 2 bis < 18 Jahren mit einer CKD (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (*estimated glomerular filtration rate*, eGFR) < 90 ml/min/1,73 m²) ein, die in der Screeningphase an zwei aufeinanderfolgenden Messungen einen sK-Spiegel im Bereich von 5,1 bis < 6,5 mEq/l aufwiesen und die nach Einschätzung des Prüfarztes voraussichtlich eine Behandlung der Hyperkaliämie für ≥ 6 Monate benötigten. Bei einer gleichzeitigen Behandlung mit RAASi, Betablockern, Fludrokortison oder Diuretika sollte mind. 28 Tage vor dem Screening eine stabile Dosierung erreicht sein. Ein Studienausschluss konnte erfolgen u. a. bei potenziell kaliumbedingten EKG-Veränderungen beim Screening und bei in der Krankengeschichte aufgetretener oder aktuell diagnostizierter schwerer gastrointestinaler Erkrankung oder Operation, die die Magendarmpassage des Arzneimittels beeinträchtigen könnte. Weitere Ein- und Ausschlusskriterien sind in Anhang 4-E beschrieben.

Die Studienteilnehmer wurden anhand ihres Alters in verschiedene Kohorten eingeteilt: Kohorte der 12 bis < 18-Jährigen, Kohorte der 6 bis < 12-Jährigen sowie Kohorte der 2 bis < 6-Jährigen. Die Startdosierungen sowie die erlaubten Anpassungen der Patiromer-Dosis sind für Kohorte der 12 bis < 18-Jährigen in Tabelle 4-36 dargestellt. Ziel war es, einen sK-Spiegel im Bereich von 3,8 bis 5,0 mEq/l zu erreichen und beizubehalten.

Insgesamt wurden 23 Studienteilnehmer für die EMERALD-Studie rekrutiert, von denen 14 in die Kohorte der 12 bis < 18-Jährigen und neun in die Kohorte der 6 bis < 12-Jährigen waren. Aufgrund von Änderungen im PIP wurden keine Studienteilnehmer in die Kohorte der 2 bis < 6-Jährigen rekrutiert.

Als primärer Wirksamkeitsendpunkt war in der EMERALD-Studie die Veränderung des sK-Spiegels von Baseline zu Tag 14 definiert.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Bei der EMERALD-Studie handelt es sich um eine internationale, multizentrische Studie. Die Mehrheit der Patienten stammte aus Europa und war zu 100 % kaukasischer Abstammung.

Zusammenfassend ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse der EMERALD-Studie auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.2.3.2 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.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der vorliegenden EMERALD-Studie handelt es sich um eine einarmige, offene Phase II-Studie. Aufgrund des vorliegenden Studiendesigns wird von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene ausgegangen, sodass auf eine detaillierte Beschreibung des Verzerrungspotenzials verzichtet wird.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-39: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	Mortalität	Veränderung des sK-Spiegels	Anteil Studienteilnehmer mit einem sK-Spiegel zwischen 3,8 - 5,0 mEq/l	UE
EMERALD	ja ^a	ja	ja	ja
a: Die Mortalität war in der EMERALD-Studie nicht als separater Endpunkt definiert. Die Erhebung der Todesfälle wurde im Rahmen der SUE durchgeführt, woraus sich Rückschlüsse auf die Anzahl der Todesfälle ziehen ließen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

4.3.2.3.3.1 Mortalität – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-40: Operationalisierung Mortalität – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
EMERALD	Nicht zutreffend. ^a
<p>a: Die Mortalität war in der EMERALD-Studie nicht als separater Endpunkt definiert. Die Erhebung der Todesfälle wurde im Rahmen der SUE durchgeführt, woraus sich Rückschlüsse auf die Anzahl der Todesfälle ziehen ließen. Es wurde keine Überlebenszeitanalyse durchgeführt. Die Ergebnisse werden in der Nutzendimension Sicherheit dargestellt (Abschnitt 4.3.2.3.3.4.1).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Morbidität – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.2.1 Veränderung des sK-Spiegels

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

Tabelle 4-41: Operationalisierung der Veränderung des sK-Spiegels

Studie	Operationalisierung
EMERALD	<p>Erhebung</p> <p>Die Messung des sK-Spiegels erfolgte standardisiert in einem Zentrallabor.</p> <p>Der sK-Spiegel wurde bei allen Visiten mit Ausnahme der Follow-up-Visite 2 erhoben. Die Follow-up-Visite 2 konnte optional im Studienzentrum oder auch telefonisch stattfinden. Bei der Follow-up-Visite 2 wurde der sK-Spiegel nur bestimmt, wenn der bei der Follow-up-Visite 1 gemessene sK-Spiegel dem Prüfarzt Anlass zur Sorge bereitete. Die Visiten an Tag 3, in Woche 3, 10 und 22 waren optional und konnten unter im CSP definierten Voraussetzungen, die in Anhang 4-E aufgeführt sind, ausgelassen werden.</p> <p>Die Operationalisierung, Validität und Patientenrelevanz des Endpunktes Veränderung des sK-Spiegels sind in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben.</p> <p>Datenanalyse</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der <i>Safety</i>-Population, die identisch mit der <i>Efficacy</i>-Population war. Die <i>Safety</i>-Population umfasste alle Studienteilnehmer, die mind. eine Dosis Patiromer eingenommen hatten.</p> <p>Analysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des sK-Spiegels in mEq/l von Baseline zu Tag 14 • Veränderung des sK-Spiegels in mEq/l von Baseline zu Woche 26 • Anteil Studienteilnehmer mit einem sK-Spiegel zwischen 3,8 - 5,0 mEq/l zu Tag 14 • Anteil Studienteilnehmer mit einem sK-Spiegel zwischen 3,8 - 5,0 mEq/l zu Woche 26 <p>Statistische Maße</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl Studienteilnehmer in der Studie bzw. Kohorte (N) • Anzahl Studienteilnehmer je Messzeitpunkt (Visite, n_{visite}) <p><i>Kontinuierliche Endpunkte</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl Studienteilnehmer, die in die Analyse eingegangen sind (n) • MW (SD) <p><i>Binäre Endpunkte</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis (n) • Anteil Studienteilnehmer mit Ereignis (%) und 95 %-KI
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei der vorliegenden EMERALD-Studie handelt es sich um eine einarmige, offene Phase II-Studie. Aufgrund des vorliegenden Studiendesigns wird von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene ausgegangen. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Veränderung des sK-Spiegels ist daher ebenfalls als „hoch“ anzusehen.

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.

4.3.2.3.2.1.1 Veränderung des sK-Spiegels von Baseline zu Tag 14 und zu Woche 26

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des sK-Spiegels von Baseline zu Tag 14 und zu Woche 26 für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EMERALD-Studie	Kohorte der 12 bis < 18-Jährigen (Startdosis Patiromer 4,2 g/Tag) N ^a = 14	
	n _{Visite} ^b sK-Spiegel [mEq/l] MW (SD)	n ^c Veränderung zu Baseline [mEq/l] MW (SD)
Veränderung des sK-Spiegels in mEq/l		
Baseline	14 5,54 (0,323)	-
Tag 14	14 5,04 (0,539)	14 -0,50 (0,542)
Woche 26	11 4,46 (0,546)	11 -1,08 (0,736)
a: Anzahl Studienteilnehmer (Safety-Population) b: Anzahl Studienteilnehmer, die an der Visite zu Tag 14 bzw. zu Woche 26 teilgenommen haben. c: Anzahl Studienteilnehmer, die in die Analyse eingegangen sind. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (10)		

In der EMERALD-Studie lag der im Zentrallabor bestimmte sK-Spiegel zu Baseline in der Kohorte der 12 bis < 18-Jährigen bei durchschnittlich 5,54 mEq/l (SD: 0,323). Zu Tag 14 war der sK-Spiegel um 0,50 mEq/l (SD: 0,542) im Vergleich zu Baseline reduziert und betrug im Durchschnitt 5,04 mEq/l (SD: 0,539). Zu Woche 26 war der durchschnittliche sK-Spiegel 4,46 mEq/l (SD: 0,546), was einer Reduktion um 1,08 mEq/l (SD: 0,736) im Vergleich zu Baseline entspricht.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2.1.2 Anteil Studienteilnehmer mit einem sK-Spiegel zwischen 3,8 - 5,0 mEq/l

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt Anteil Studienteilnehmer mit einem sK-Spiegel zwischen 3,8 - 5,0 mEq/l für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EMERALD-Studie	Kohorte der 12 bis < 18-Jährigen (Startdosis Patiromer 4,2 g/Tag) N ^a = 14
	n ^b /n _{Visite} ^c (%) [95 %-KI ^d]
Anteil Studienteilnehmer mit einem sK-Spiegel zwischen 3,8 - 5,0 mEq/l	
Zu Tag 14 (PD-/Dosisfindungsphase)	7/14 (50,0) [23,0; 77,0]
Zu Woche 26 (Langzeitbehandlungsphase)	9/11 (81,8) [48,2; 97,7]
a: Anzahl Studienteilnehmer (Safety-Population) b: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis c: Anzahl Studienteilnehmer, die an der Visite zu Tag 14 bzw. zu Woche 26 teilgenommen haben. d: Exaktes binominales 95 %-KI nach Clopper-Pearson Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (10)	

In der EMERALD-Studie lag der Anteil Studienteilnehmer mit einem sK-Spiegel zwischen 3,8 - 5,0 mEq/l in der Kohorte der 12 bis < 18-Jährigen zu Tag 14 bei 50,0 % (7/14; [95 %-KI]: [23,0; 77,0]) und zu Woche 26 bei 81,8 % (9/11; [95 %-KI]: [48,2; 97,7]).

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 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-44: Operationalisierung gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
EMERALD	Nicht zutreffend. ^a
a: Es wurden keine Endpunkte der Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität in der EMERALD-Studie erhoben. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.4 Sicherheit – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.4.1 Unerwünschte Ereignisse

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

Tabelle 4-45: Operationalisierung UE – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
EMERALD	<p>Erhebung</p> <p>Im Dossier werden TEAE dargestellt. Diese waren definiert als jedes neu auftretende oder sich in seinem Schweregrad verschlechternde UE, das nach Initiierung der Studienmedikation auftrat. UE, einschließlich SUE, wurden über die gesamte Studiendauer erfasst, d. h. ab der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zur letzten Visite des Studienteilnehmers, üblicherweise der letzten Follow-up-Visite. Jedes UE oder SUE wurde so lange nachbeobachtet, bis es abklang oder sich nicht verschlechterte. Gemäß CSR wurden UE anhand des MedDRA Version 23.1 kodiert.</p> <p>Datenanalyse</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der <i>Safety</i>-Population, die identisch mit der <i>Efficacy</i>-Population war. Die <i>Safety</i>-Population umfasste alle Studienteilnehmer, die mind. eine Dosis Patiromer eingenommen haben.</p> <p>Analysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtraten <ul style="list-style-type: none"> ○ UE ○ UE differenziert nach Schweregrad (mild, moderat schwer) ○ SUE ○ Therapieabbruch aufgrund von UE ○ Tod aufgrund von UE ○ UE von besonderem Interesse • Detailanalysen <ul style="list-style-type: none"> ○ UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC und PT, die bei mind. 10 % der Studienteilnehmer in einem Behandlungsarm auftraten ○ Schwere UE nach SOC und PT, die bei mind. 5 % der Studienteilnehmer in einem Behandlungsarm auftraten ○ SUE nach SOC und PT, die bei mind. 5 % der Studienteilnehmer in einem Behandlungsarm auftraten^a ○ UE (unabhängig vom Schweregrad), nach SOC und PT, die bei mind. 10 Patienten und bei mind. 1 % der Patienten in einem Behandlungsarm auftraten^a ○ UE von besonderem Interesse differenziert nach Schweregrad ○ UE nach SOC und PT, die zum Therapieabbruch führten^a <p>Statistische Maße</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl Studienteilnehmer in der Studie bzw. Kohorte (N) • Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis (n) • Anteil Studienteilnehmer mit Ereignis (%)

Studie	Operationalisierung
	a: Es traten keine UE nach SOC und PT auf, auf die dieses Kriterium zutraf. Daher wird im Folgenden auf die Darstellung verzichtet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei der vorliegenden EMERALD-Studie handelt es sich um eine einarmige, offene Phase II-Studie. Aufgrund des vorliegenden Studiendesigns wird von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene ausgegangen. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt UE ist daher ebenfalls als „hoch“ anzusehen.

Die nachfolgenden UE-Auswertungen ergeben einige hohe Inzidenzen, die auf niedrige Patientenzahlen zurückzuführen sind. Daher ist davon auszugehen, dass die berichteten Inzidenzen auf Basis der niedrigen Fallzahl teilweise überschätzt sind.

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.

4.3.2.3.3.4.1.1 Gesamtraten

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

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtraten aller UE für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EMERALD-Studie	Kohorte der 12 bis < 18-Jährigen (Startdosis Patiromer 4,2 g/Tag)
	N ^a = 14 n ^b (%)
Gesamtraten	
UE	10 (71,4)
UE differenziert nach Schweregrad	
mild	2 (14,3)
moderat	7 (50,0)
schwer	1 (7,1)
SUE	0
Therapieabbruch aufgrund von UE	0
Tod aufgrund von UE	0
UE von besonderem Interesse	8 (57,1)
a: Anzahl Studienteilnehmer (Safety-Population) b: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (10)	

Unerwünschte Ereignisse

In der EMERALD-Studie trat bei 71,4 % der Studienteilnehmer in der Kohorte der 12 bis < 18-Jährigen (10/14) ein UE auf.

Unerwünschte Ereignisse differenziert nach Schweregrad

Die in der EMERALD-Studie in der Kohorte der 12 bis < 18-Jährigen auftretenden UE wurden bei zwei Studienteilnehmern als mild (14,3 %), bei sieben als moderat (50,0 %) und bei einem als schwer (7,1 %) eingestuft.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

In der EMERALD-Studie trat in der Kohorte der 12 bis < 18-Jährigen kein SUE auf.

Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen

In der EMERALD-Studie kam es in der Kohorte der 12 bis < 18-Jährigen zu keinem Therapieabbruch aufgrund von UE.

Tod aufgrund von unerwünschten Ereignissen

In der EMERALD-Studie traten in der Kohorte der 12 bis < 18-Jährigen keine UE, die zum Tod führten, auf.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

In der EMERALD-Studie wurden in der Kohorte der 12 bis < 18-Jährigen bei acht Studienteilnehmern (57,1 %) UE von besonderem Interesse, die den Kategorien gastrointestinale Ereignisse, renale Ereignisse und allergische Reaktionen zuzuordnen sind, beobachtet.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.4.1.2 Detaildarstellungen**Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC und PT, die bei mind. 10 % der Studienteilnehmer in einem Behandlungsarm auftraten**

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC und PT, die bei mind. 10 % der Studienteilnehmer in einem Behandlungsarm auftraten für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EMERALD-Studie <i>SOC</i> <i>PT</i>	Kohorte der 12 bis < 18-Jährigen (Startdosis Patiromer 4,2 g/Tag) N ^a = 14
	n ^b (%)
UE nach SOC und PT	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	6 (42,8)
Diarrhö	3 (21,4)
Flatulenz	2 (14,3)
Übelkeit	2 (14,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (14,3)
Nasopharyngitis	1 (7,1)
Humanes Herpesvirus 6-Infektion	0
Schweres akutes Atemwegssyndrom	0
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	3 (21,4)
Appetit vermindert	2 (14,3)
Hypokaliämie	1 (7,1)
Untersuchungen	3 (21,4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	3 (21,4)
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	3 (21,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	3 (21,4)
Schmerzen im Oropharynx	3 (21,4)
Erkrankungen des Blutes und des lymphatischen Systems	1 (7,1)
Anämie	1 (7,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (14,3)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (14,3)
Psychiatrische Erkrankungen	2 (14,3)
a: Anzahl Studienteilnehmer (Safety-Population) b: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (10)	

In der EMERALD-Studie traten in der Kohorte der 12 bis < 18-Jährigen UE innerhalb der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes bei sechs Studienteilnehmern (42,8 %) auf. Bei drei Studienteilnehmern (21,4 %) waren die aufgetretenen UE den SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Untersuchungen, Erkrankungen der Nieren und Harnwege sowie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und des Mediastinums zuzuordnen. UE der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, der SOC Erkrankungen des Nervensystems sowie der SOC psychiatrische Erkrankungen wurden bei je zwei Studienteilnehmern (14,3 %) in der Kohorte der 12 bis < 18-Jährigen beobachtet. UE innerhalb der SOC Erkrankungen des Blutes und des lymphatischen Systems traten bei einem Studienteilnehmer (7,1 %) auf.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mind. 5 % der Studienteilnehmer in einem Behandlungsarm auftraten

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt schwere UE nach SOC und PT, die bei mind. 5 % der Studienteilnehmer in einem Behandlungsarm auftraten für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EMERALD-Studie	Kohorte der 12 bis < 18-Jährigen; (Startdosis Patiromer 4,2 g/Tag)
	N ^a = 14
	n ^b (%)
Schwere UE nach SOC und PT	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (7,1)
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	1 (7,1)
a: Anzahl Studienteilnehmer (Safety-Population)	
b: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	
Quelle: (10)	

In der EMERALD-Studie trat in der Kohorte der 12 bis < 18-Jährigen bei einem Studienteilnehmer (7,1 %) ein schweres UE innerhalb der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege auf.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse differenziert nach Schweregrad (mild, moderat, schwer)

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt UE von besonderem Interesse differenziert nach Schweregrad (mild, moderat, schwer) für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EMERALD-Studie	Kohorte der 12 bis < 18-Jährigen; (Startdosis Patiromer 4,2 g/Tag)
	N ^a = 14 n ^b (%)
UE von besonderem Interesse differenziert nach Schweregrad (mild, moderat, schwer)	
Gastrointestinale Ereignisse	
mild	3 (21,4)
moderat	3 (21,4)
schwer	0
Renale Ereignisse	
mild	1 (7,1)
moderat	1 (7,1)
schwer	1 (7,1)
Allergische Reaktionen	
mild	0
moderat	0
schwer	0
a: Anzahl Studienteilnehmer (Safety-Population) b: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (10)	

In der EMERALD-Studie waren gastrointestinale Ereignisse, renale Ereignisse und allergische Reaktionen als UE von besonderem Interesse präspezifiziert. Milde und moderate gastrointestinale Ereignisse traten in der Kohorte der 12 bis < 18-Jährigen bei je drei Studienteilnehmern (21,4 %) auf. Schwere gastrointestinale Ereignisse wurden nicht beobachtet. Milde, moderate und schwere renale Ereignisse traten bei je einem Studienteilnehmer (7,1 %) auf. Allergische Reaktionen traten in der Kohorte der 12 bis < 18-Jährigen bei keinem Studienteilnehmer auf.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.5 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Da es sich bei der EMERALD-Studie um eine einarmige, offene Phase II-Studie handelt und Subgruppenanalysen dementsprechend keine Informationen über eine mögliche Effektmodifikation bieten, werden im vorliegenden Dossier keine Subgruppenanalysen dargestellt. Zudem wären Subgruppenanalysen aufgrund der geringen Anzahl an Studienteilnehmern nicht aussagekräftig bzw. nach den vom G-BA definierten Kriterien nicht durchführbar (Abschnitt 4.3.1.3.2). Dieses Vorgehen wurde in anderen Nutzenbewertungsverfahren akzeptiert (35-37).

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studie	Quellen
EMERALD	<u>Studienunterlagen</u> CSR (10) CSP (24) SAP (25) <u>Registereinträge</u> ClinicalTrials.gov (39) EU-CTR (40) WHO ICTRP (41, 42)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Aufgrund der Akzeptanz und der als positiv bewerteten Ergebnisse der pivotalen EMERALD-Studie hat die EMA Patiromer für die Behandlung einer Hyperkaliämie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren zugelassen. Nachfolgend werden diese Ergebnisse aus Gründen der Vollständigkeit, Transparenz und vor allem auch ihrer klinischen Relevanz für die Indikationserweiterung von Patiromer für die Behandlung einer Hyperkaliämie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren dargestellt. Aufgrund des einarmigen, offenen Studiendesigns ist das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene als hoch zu bewerten.

Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse der EMERALD-Studie als bestverfügbare Evidenz deskriptiv dargestellt. Die darin untersuchten patientenrelevanten Endpunkte sind geeignet, die Wirksamkeit und den Behandlungseffekt von Patiromer für die pädiatrische Patientenpopulation der 12 bis < 18-Jährigen zu zeigen und einen therapeutisch relevanten Nutzen für die Zielpopulation abzuleiten.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Patiromer werden im vorliegenden Dossier die Daten der EMERALD-Studie als bestverfügbare Evidenz dargestellt. Bei der pivotalen Studie handelt es sich um eine einarmige, offene, Phase II-Studie mit multiplen Dosierungen zur Bewertung der pharmakodynamischen Wirkung, Sicherheit und Verträglichkeit von Patiromer bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis < 18 Jahren¹.

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens erfolgt in Bezug auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen *Morbidität* und *Sicherheit*. In der EMERALD-Studie war die *Mortalität* nicht als separater Endpunkt definiert. Todesfälle wurden im Rahmen der SUE erhoben und werden in der Nutzendimension *Sicherheit* dargestellt.

Das vorliegende Dossier bezieht sich ausschließlich auf die Ergebnisse der Kohorte der 12 bis < 18-Jährigen aus der EMERALD-Studie. Tabelle 4-1 fasst die Ergebnisse der EMERALD-Studie für die Kohorte der 12 bis < 18-Jährigen zusammen.

¹ Es wurden keine Studienteilnehmer in die Kohorte der 2 bis < 6-Jährigen aufgrund der Änderungen im PIP rekrutiert. Das vorliegende Dossier bezieht sich ausschließlich auf die Ergebnisse der Kohorte der 12 bis < 18-Jährigen aus der EMERALD-Studie.

Tabelle 4-50: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Patiromer (EMERALD-Studie)

Endpunkt	Statistisches Maß	Kohorte der 12 bis < 18-Jährigen (Startdosis Patiromer 4,2 g/Tag) N ^a = 14
Morbidität		
Veränderung des sK-Spiegels		
Veränderung des sK-Spiegels in mEq/l von Baseline zu Tag 14	n ^b	14 -0,50 (0,542)
Veränderung des sK-Spiegels in mEq/l von Baseline zu Woche 26	MW (SD)	11 -1,08 (0,736)
Anteil Studienteilnehmer mit einem sK-Spiegel zwischen 3,8 - 5,0 mEq/l zu Tag 14	n ^c /N ^a (%)	7/14 (50,0) [23,0; 77,0]
Anteil Studienteilnehmer mit einem sK-Spiegel zwischen 3,8 - 5,0 mEq/l zu Woche 26	95 %-KI	9/11 (81,8) [48,2; 97,7]
Sicherheit		
Gesamtraten aller UE		
UE		10 (71,4)
UE differenziert nach Schweregrad		
mild		2 (14,3)
moderat		7 (50,0)
schwer	n ^c (%)	1 (7,1)
SUE		0
Therapieabbruch aufgrund von UE		0
Tod aufgrund von UE		0
UE von besonderem Interesse		8 (57,1)
a: Anzahl Studienteilnehmer (Safety-Population)		
b: Anzahl Studienteilnehmer, die in die Analyse eingegangen sind.		
c: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis		
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		
Quelle: (10)		

Zusammenfassung der Ergebnisse

In der EMERALD-Studie konnte gezeigt werden, dass Patiromer zur Senkung und Aufrechterhaltung eines stabil abgesenkten sK-Wertes führte und damit für die Behandlung einer Hyperkaliämie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren wirksam war. In der Kohorte der 12 bis < 18-Jährigen konnte der sK-Spiegel bereits zu Tag 14 und zunehmend zu Woche 26 im Vergleich zu Baseline effektiv reduziert werden. Bereits zu Tag 14 erreichte die Hälfte und zu Woche 26 sogar mehr als 80 % der Studienteilnehmer der Kohorte der 12 bis < 18-Jährigen einen sK-Spiegel zwischen 3,8 - 5,0 mEq/l, was einer Normokaliämie entspricht.

In der EMERALD-Studie traten bei zehn Studienteilnehmern in der Kohorte der 12 bis < 18-Jährigen (71,4 %) UE auf. Diese konnten als mild bzw. moderat eingestuft werden. Diese Werte sind vergleichbar mit denen aus Studien mit Erwachsenen: Der Anteil erwachsener Studienteilnehmer mit mind. einem UE unter Therapie mit Patiromer lag in der 12-wöchigen pivotalen Studie OPAL-HK bei 47 % (11) und in der 52-wöchigen Studie AMETHYST-DN bei 69 % (12). Es traten keine SUE in der Kohorte der 12 bis < 18-Jährigen auf. Kein Studienteilnehmer der EMERALD-Studie musste die Therapie aufgrund von UE abbrechen oder ist aufgrund von UE verstorben.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Bei einer Hyperkaliämie handelt es sich um eine Elektrolytstörung, die sowohl bei Kindern und Jugendlichen als auch bei Erwachsenen potenziell lebensbedrohlich sein kann (13). Das Therapieziel der Behandlung einer Hyperkaliämie ist die Absenkung und die anschließende langfristige Aufrechterhaltung des sK-Spiegels im Normbereich. Zum aktuellen Zeitpunkt stehen für die kaliumbindende medikamentöse Behandlung einer Hyperkaliämie bei Kindern und Jugendlichen die Polystyrolsulfonate CPS und SPS zur Verfügung. Aufgrund ihrer Zulassung vor Inkrafttreten des AMG stehen diesen Kaliumbindern neben einer nichtevidenzbasierten Wirksamkeit, erhebliche Nebenwirkungen gegenüber (14-17).

Es besteht somit für die vulnerable Population der Kinder und Jugendlichen mit einer Hyperkaliämie ein hoher therapeutischer Bedarf für ein spezifisch zugelassenes, wirksames und verträgliches Arzneimittel.

Der medizinische Nutzen von Patiromer wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens für die Behandlung einer Hyperkaliämie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren von der EMA festgestellt und bestätigt.

Die EMERALD-Studie untersuchte die pharmakodynamische Wirkung, Sicherheit und Verträglichkeit von Patiromer bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis < 18 Jahren¹ mit CKD und Hyperkaliämie. Die Ergebnisse für die Kohorte der 12 bis < 18-Jährigen aus der EMERALD-Studie zeigten, dass der sK-Spiegel im Studienverlauf (bis zu 26 Wochen) durch eine einmal tägliche Einnahme von Patiromer klinisch bedeutsam gesenkt werden konnte. Die Mehrheit der Studienteilnehmer (9 von 11 Studienteilnehmern der Kohorte der 12 bis < 18-Jährigen) erreichte im Studienverlauf bis Woche 26 eine Normokaliämie. Dabei kam es zu keiner nennenswerten Häufung von UE.

¹ Es wurden keine Studienteilnehmer in die Kohorte der 2 bis < 6-Jährigen aufgrund der Änderungen im PIP rekrutiert. Das vorliegende Dossier bezieht sich ausschließlich auf die Ergebnisse der Kohorte der 12 bis < 18-Jährigen aus der EMERALD-Studie.

Bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und CKD unter Renin-Angiotensin-Aldosteron-System-Inhibitor(RAASi)-Medikation zeigten die Ergebnisse der Phase II-Dosisfindungsstudie AMETHYST-DN (RYL5016-205), dass mit Patiromer der sK-Spiegel langfristig im Normbereich gehalten werden kann (12). Die Langzeitdaten zu Patiromer aus der Studie AMETHYST-DN demonstrieren, dass eine Behandlung mit Patiromer über 52 Wochen sicher und verträglich ist.

Unterstützend bestätigten die Ergebnisse der pivotalen Studien PEARL-HF (18) und OPAL-HK (11) als auch die Ergebnisse der klinischen Studien AMBER (19) und DIAMOND (20) die Wirksamkeit und Sicherheit von Patiromer bei der Behandlung von Erwachsenen mit einer Hyperkaliämie.

Ein erhöhter sK-Spiegel kann, bedingt durch potenziell lebensbedrohliche Arrhythmien, mit erhöhten Risiken für Morbidität und Mortalität einhergehen (21). Infolgedessen sollten erhöhte sK-Spiegel dauerhaft in den Normbereich abgesenkt werden. Patiromer bietet eine durch Studien belegbare Wirksamkeit, auch in der Population der 12 bis < 18-Jährigen, sowie ein gutes Sicherheitsprofil, das den Studienergebnissen zur Sicherheit in der erwachsenen Population entspricht (10-12). Bisher sind bei Kindern und Jugendlichen die Polystyrolsulfonate CPS und SPS zugelassen. Bei diesen Kaliumbindern stehen einem nichtevidenzbasierten Nutzen, aufgrund ihrer Zulassung vor Inkrafttreten des AMG, erhebliche Nebenwirkungen gegenüber (14-17). Unter Behandlung mit den Polystyrolsulfonaten CPS und SPS wurde von gastrointestinalen Stenosen und Ischämien sowie deren Komplikationen (Nekrosen und Perforationen) berichtet, teils mit tödlichem Verlauf. Ein spezieller Warnhinweis wurde bezüglich der Patientensicherheit in die Fachinformationen der Polystyrolsulfonate CPS und SPS im Jahr 2021 unter Punkt 4.4 aufgenommen (14-16). Zudem werden die Polystyrolsulfonate CPS und SPS in den aktuellen Leitlinien zum Management einer Hyperkaliämie (KDIGO 2021, KDIGO 2022, ESC 2021 und ESH 2023) eingeschränkt oder nicht mehr zur medikamentösen Therapie empfohlen (5-8).

Bei einer Behandlung mit Patiromer sollte der sK-Spiegel in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden und muss nicht wie bei einer Behandlung mit den Polystyrolsulfonaten CPS oder SPS täglich kontrolliert werden. Bei Erreichen einer Normokaliämie kann die Therapie mit Patiromer fortgeführt werden, um den sK-Spiegel langfristig im Normbereich zu halten, im Gegensatz dazu muss die Behandlung mit den Polystyrolsulfonaten CPS und SPS beendet werden (1, 15, 16). Dies könnte zu einem Wiederanstieg des sK-Spiegels und damit zu einem erneuten Auftreten der Hyperkaliämie führen. Eine Auf- und Abtitrierung von Patiromer zur Erreichung und Beibehaltung des sK-Zielbereiches ist möglich. Im Gegensatz dazu kann Patiromer langfristig ohne Absetzen und unter Beibehalten der Begleitmedikation zur Aufrechterhaltung der Normokaliämie eingesetzt werden. Eine Beendigung der Patiromer-Behandlung ist nur bei Unterschreiten des Normbereiches erforderlich (10, 12). Im Gegensatz zur kristallinen Struktur der Polystyrolsulfonate CPS und SPS ist die Molekülform von Patiromer kugelförmig (22).

Die Geschmacks- und Geruchsneutralität (kann abweichend wahrgenommen werden von einzelnen Patienten) von Patiromer sowie die Suspensionsfähigkeit in Wasser, diversen Fruchtsäften (Apfelsaft, Cranberrysaft, Ananassaft, Orangensaft, Traubensaft, Birnensaft, Aprikosennektar und Pfirsichnektar), Milch oder in einer entsprechenden Menge weicher Nahrungsmittel wie Joghurt, Verdickungsmittel (z. B. Maisstärke, Apfelmus, Vanille- und Schokoladenpudding) könnten die Therapietreue bei Kindern und Jugendlichen deutlich fördern.

Die Zulassung von Patiromer für die Behandlung einer Hyperkaliämie im pädiatrischen Bereich ist voraussichtlich mit einem Zugewinn, vor allem im Bereich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, verbunden. Mit Patiromer erfolgt ein natriumfreier Austausch. Dies ermöglicht jungen Patienten, die auch kleine zusätzliche Natriummengen nicht tolerieren können, den Einsatz eines wirksamen, sicheren und verträglichen Kaliumbinders ohne zusätzliche Natriumbelastung (1) und vereinfacht eventuell das Einhalten der Aufnahme der vorgegebenen täglichen Maximal-Gesamtnatriummenge.

Die im Rahmen der Zulassung erhobenen Daten zur Dosierung, Wirksamkeit und Sicherheit zeigten Patiromer als wirksames und sicheres Arzneimittel in der Versorgung der vulnerablen Patientenpopulation der Kinder und Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit einer Hyperkaliämie. Jedoch ist auf Basis der verfügbaren und im Dossier dargestellten Ergebnisse keine hinreichende Quantifizierung des Zusatznutzens möglich. Aus diesem Grund wird kein Zusatznutzen im Sinn der VerFO des G-BA für pädiatrische Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit einer Hyperkaliämie beansprucht. Dennoch ist die Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH der Ansicht, dass für die gesamte Zielpopulation ein **therapeutisch relevanter Nutzen** besteht.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-51: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Behandlung einer Hyperkaliämie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren.	Kein Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

Bei der systematischen Literaturrecherche und der Suche in Studienregistern konnte keine relevante RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Patiromer für das AWG einer Hyperkaliämie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren, die zur Beantwortung der in Abschnitt 4.2.2 definierten Fragestellung herangezogen werden kann, identifiziert werden. Daher wurde im vorliegenden Dossier auch nach Studien mit geringerem Evidenzlevel (weitere Untersuchungen) gesucht. Es wurde die EMERALD-Studie als relevante Studie identifiziert und eingeschlossen (Abschnitt 4.3.2.3.1.5). Es handelt sich hierbei um eine einarmige, offene Phase II-Studie, die die definierten Einschlusskriterien für weitere Untersuchungen erfüllt (Tabelle 4-3).

Kinder und Jugendliche stellen eine sehr vulnerable Bevölkerungsgruppe dar, die vor unnötigen Eingriffen und der Teilnahme an unnötigen klinischen Studien geschützt werden muss. Laut der zentralen Ethikkommission der Bundesärztekammer sollen Studien mit Kindern nur durchgeführt werden, wenn ihre Fragestellung durch vergleichbare Studien bei Erwachsenen nicht oder nur unzureichend beantwortet werden kann (43).

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Patiromer wurde in zahlreichen Studien (PEARL-HF (18), AMETHYST-DN (12), OPAL-HK (11), AMBER (19), DIAMOND (20)) bei Erwachsenen mit einer Hyperkaliämie untersucht. Da die Pathophysiologie der Hyperkaliämie zwischen Kindern und Jugendlichen sowie Erwachsenen ähnlich zu sein scheint, ist davon auszugehen, dass auch die Wirksamkeit vergleichbar ist. Da eine Extrapolation der Daten zur Sicherheit nicht zulässig ist, wurde diesen regulatorischen Vorgaben mit der Durchführung der EMERALD-Studie gefolgt und die Sicherheit in der pädiatrischen Population untersucht.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

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

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France. "Fachinformation Veltassa 8,4 g/16,8 g/25,2 g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (Stand: Januar 2024)". 2024.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Patiromer (Hyperkaliämie). 2018 [Available from: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/356/>].
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). "Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2022-B-331. Patiromer zur Behandlung der Hyperkaliämie". 2023.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Natrium-Zirkonium-Cyclosilikat (Hyperkaliämie). 2021 [Available from: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/669/>].
5. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. "2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA)". *Journal of Hypertension*. 2023;41 (12):1874-2071.
6. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumach A, Böhm M, et al. "2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC". *European Heart Journal*. 2021;42 (36):3599-3726.
7. Cheung AK, Chang TI, Cushman WC, Furth SL, Hou FF, Ix JH, et al. "KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease". *Kidney International*. 2021;99 (3):S1-S87.
8. Rossing P, Caramori ML, Chan JCN, Heerspink HJL, Hurst C, Khunti K, et al. "KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease". *Kidney International*. 2022;102 (5):S1-S127.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). "Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009. Zuletzt geändert durch den Beschluss vom 20. Juli 2023 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 07.11.2023 B4 in Kraft getreten am 08. November 2023". 2023.

10. Vifor Pharma Inc. *"Clinical Study Report: A Phase 2, Open-Label, Multiple Dose Study to Evaluate the Pharmacodynamic Effects, Safety, and Tolerability of Patiromer for Oral Suspension in Children and Adolescents 2 to < 18 Years of Age with Chronic Kidney Disease and Hyperkalemia (EMERALD)"*. 2022.
11. Weir MR, Bakris GL, Bushinsky DA, Mayo MR, Garza D, Stasiv Y, et al. *"Patiromer in Patients with Kidney Disease and Hyperkalemia Receiving RAAS Inhibitors"*. New England Journal of Medicine. 2015;372 (3):211-221.
12. Bakris GL, Pitt B, Weir MR, Freeman MW, Mayo MR, Garza D, et al. *"Effect of Patiromer on Serum Potassium Level in Patients With Hyperkalemia and Diabetic Kidney Disease: The AMETHYST-DN Randomized Clinical Trial"*. Journal of the American Medical Association. 2015;314 (2):151-161.
13. Daly K, Farrington E. *"Hypokalemia and hyperkalemia in infants and children: pathophysiology and treatment"*. Journal of Pediatric Health Care. 2013;27 (6):486-496.
14. European Medicines Agency (EMA). *"Anhang I - Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen (Polystyrolsulfonate)"*. 2021.
15. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. *"Fachinformation Resonium® A (Stand: Juli 2021)"*. 2021.
16. TEVA GmbH. *"Fachinformation CPS Pulver (Stand: August 2021)"*. 2021.
17. Sterns RH, Rojas M, Bernstein P, Chennupati S. *"Ion-Exchange Resins for the Treatment of Hyperkalemia: Are They Safe and Effective?"*. Journal of the American Society of Nephrology. 2010;21 (5):733-735.
18. Pitt B, Anker SD, Bushinsky DA, Kitzman DW, Zannad F, Huang I-Z, et al. *"Evaluation of the efficacy and safety of RLY5016, a polymeric potassium binder, in a double-blind, placebo-controlled study in patients with chronic heart failure (the PEARL-HF) trial"*. European Heart Journal. 2011;32 (7):820-828.
19. Agarwal R, Rossignol P, Romero A, Garza D, Mayo MR, Warren S, et al. *"Patiromer versus placebo to enable spironolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial"*. The Lancet. 2019;394 (10208):1540-1550.
20. Butler J, Anker SD, Lund LH, Coats AJS, Filippatos G, Siddiqi TJ, et al. *"Patiromer for the management of hyperkalemia in heart failure with reduced ejection fraction: the DIAMOND trial"*. European Heart Journal. 2022;43 (41).
21. Collins AJ, Pitt B, Reaven N, Funk S, McGaughey K, Wilson D, et al. *"Association of Serum Potassium with All-Cause Mortality in Patients with and without Heart Failure, Chronic Kidney Disease, and/or Diabetes"*. American Journal of Nephrology. 2017;46 (3):213-221.

22. Li L, Harrison SD, Cope MJ, Park C, Lee L, Salaymeh F, et al. *"Mechanism of Action and Pharmacology of Patiromer, a Nonabsorbed Cross-Linked Polymer That Lowers Serum Potassium Concentration in Patients With Hyperkalemia"*. Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics. 2016;21 (5):456-465.
23. European Medicine Agency (EMA). *"Population Exposure: The Extent of Population Exposure to Assess Clinical Safety (CPMP/ICH/375/95 (ICH 152 E1))"*. 1995.
24. Relypsa Inc. *"Clinical Study Protocol: A Phase 2, Open-Label, Multiple Dose Study to Evaluate the Pharmacodynamic Effects, Safety, and Tolerability of Patiromer for Oral Suspension in Children and Adolescents 2 to < 18 Years of Age with Chronic Kidney Disease and Hyperkalemia (EMERALD)"*. 2019.
25. Relypsa Inc. *"Statistical Analysis Plan (SAP): Open-Label, Multiple Dose Study to Evaluate the Pharmacodynamic Effects, Safety, and Tolerability of Patiromer for Oral Suspension in Children and Adolescents 2 to < 18 Years of Age with Chronic Kidney Disease and Hyperkalemia"*. 2020.
26. Rodríguez-Soriano J. *"Potassium homeostasis and its disturbances in children"*. Pediatric Nephrology. 1995;9 (3):364-374.
27. Packham DK, Kosiborod M. *"Potential New Agents for the Management of Hyperkalemia"*. American Journal of Cardiovascular Drugs. 2016;16 (1):19-31.
28. Kovesdy CP, Matsushita K, Sang Y, Brunskill NJ, Carrero JJ, Chodick G, et al. *"Serum potassium and adverse outcomes across the range of kidney function: a CKD Prognosis Consortium meta-analysis"*. European Heart Journal. 2018;39 (17):1535-1542.
29. Dunn JD, Benton WW, Orozco-Torrentera E, Adamson RT. *"The burden of hyperkalemia in patients with cardiovascular and renal disease"*. The American Journal of Managed Care. 2015;21 (15 Suppl):s307-315.
30. Franz T, Gross P. *"Neue Aspekte der Hyperkaliämie"*. Intensivmedizin und Notfallmedizin. 1999;36 (4):361-366.
31. Molho A, Chadwick C, Lazner M, Howsam F, Bevan C. *"BSUH Clinical Practice Guideline – Hyperkalaemia management"*. 2020.
32. Schaefer TJ, Wolford RW. *"Disorders of Potassium"*. Emergency Medicine Clinics of North America. 2005;23 (3):723-747.
33. Hunter RW, Bailey MA. *"Hyperkalemia: pathophysiology, risk factors and consequences"*. Nephrology Dialysis Transplantation. 2019;34 (Supplement_3):iii2-iii11.
34. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *"Allgemeine Methoden. Version 7.0 vom 19.09.2023"*. 2023.

35. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirafenamid (neues Anwendungsgebiet: HIV-Infektion, 6 bis < 12 Jahre). 2018 [Available from: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/341/>].
36. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Perampanel (Neues Anwendungsgebiet: Epilepsie, fokale Anfälle, 4 bis < 12 Jahre). 2021 [Available from: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/632/>].
37. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil (Neues Anwendungsgebiet: HIV-Infektion, 12 bis < 18 Jahre). 2022 [Available from: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/828/>].
38. Warady BA, Gross C, Ma J, Yllana J, Shapiro L, Schaefer F. *"Patiromer Treatment of Hyperkalemia in Adolescent Children with CKD: Initial Results from EMERALD"*. 2019.
39. ClinicalTrials.gov. *"Pharmacodynamic & Safety of Patiromer in Children & Adolescents (2-< 18 Yrs) With Chronic Kidney Disease and Hyperkalemia (EMERALD), NCT03087058"*. 2022.
40. EU-CTR. *"A Phase 2, Open-Label, Multiple Dose Study to Evaluate the Pharmacodynamic Effects, Safety, and Tolerability of Patiromer for Oral Suspension in Children and Adolescents 2 to < 18 Years of Age with Chronic Kidney Disease and Hyperkalemia (EMERALD), 2016-002785-31"*. 2016.
41. WHO ICTRP. *"A Clinical Trial to Evaluate the Effectiveness, Safety, and Tolerability of Patiromer for Oral Administration in Children and Adolescents aged 2 to < 18 Years with Chronic Kidney Disease and High Levels of Serum Potassium Concentration, EUCTR2016-002785-31-DE"*. 2021.
42. WHO ICTRP. *"Pharmacodynamic & Safety of Patiromer in Children & Adolescents (2-<18 Yrs) With Chronic Kidney Disease and Hyperkalemia (EMERALD), NCT03087058"*. 2022.
43. Zentrale Ethikkommission. *"Stellungnahme der Zentralen Kommission zur Wahrung ethischer Grundsätze in der Medizin und ihren Grenzgebieten (Zentrale Ethikkommission) bei der Bundesärztekammer zur Forschung mit Minderjährigen"*. 2004.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

² 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	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.11.2023	
Zeitsegment	1991 bis Datum der Suche	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Patiromer.mp.	114
2	patiromir.mp.	0
3	Veltassa.mp.	9
4	(RLY 5016 or RLY-5016 or RLY5016).mp.	9
5	(rly 5016s or rly-5016s or rly5016s).mp.	2
6	(ily 105 or ily-105 or ily105).mp.	0
7	(zg 801 or zg-801 or zg801).mp.	3
8	(1208912-84-8 or 1260643-52-4 or 1415477-49-4).rn.	0
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	122
10	remove duplicates from 9	44

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.11.2023	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Patiromer.mp.	260
2	patiromir.mp.	0
3	Veltassa.mp.	15
4	(RLY 5016 or RLY-5016 or RLY5016).mp.	9
5	(rly 5016s or rly-5016s or rly5016s).mp.	0
6	(ily 105 or ily-105 or ily105).mp.	0
7	(zg 801 or zg-801 or zg801).mp.	0
8	(1208912-84-8 or 1260643-52-4 or 1415477-49-4).rn.	0
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	263
10	limit 9 to (english or german)	254
11	remove duplicates from 10	250

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.11.2023	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp patiomer/	625
2	Patiomer.mp.	664
3	patiomer.mp.	2
4	Veltassa.mp.	60
5	(RLY 5016 or RLY-5016 or RLY5016).mp.	50
6	(rly 5016s or rly-5016s or rly5016s).mp.	0
7	(ily 105 or ily-105 or ily105).mp.	0
8	(zg 801 or zg-801 or zg801).mp.	0
9	(1208912-84-8 or 1260643-52-4 or 1415477-49-4).rn.	592
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	682
11	10 not Medline.cr.	663
12	limit 11 to (english or german)	652
13	remove duplicates from 12	439

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

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.11.2023	
Zeitsegment	1991 bis Datum der Suche	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Patiromer.mp.	114
2	patiromir.mp.	0
3	Veltassa.mp.	9
4	(RLY 5016 or RLY-5016 or RLY5016).mp.	9
5	(rly 5016s or rly-5016s or rly5016s).mp.	2
6	(ily 105 or ily-105 or ily105).mp.	0
7	(zg 801 or zg-801 or zg801).mp.	3
8	(1208912-84-8 or 1260643-52-4 or 1415477-49-4).rn.	0
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	122
10	remove duplicates from 9	44

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.11.2023	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Patiromer.mp.	260
2	patiromir.mp.	0
3	Veltassa.mp.	15
4	(RLY 5016 or RLY-5016 or RLY5016).mp.	9
5	(rly 5016s or rly-5016s or rly5016s).mp.	0
6	(ily 105 or ily-105 or ily105).mp.	0
7	(zg 801 or zg-801 or zg801).mp.	0
8	(1208912-84-8 or 1260643-52-4 or 1415477-49-4).rn.	0
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	263
10	limit 9 to (english or german)	254
11	remove duplicates from 10	250

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.11.2023	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp patiomer/	625
2	Patiomer.mp.	664
3	patiromir.mp.	2
4	Veltassa.mp.	60
5	(RLY 5016 or RLY-5016 or RLY5016).mp.	50
6	(rly 5016s or rly-5016s or rly5016s).mp.	0
7	(ily 105 or ily-105 or ily105).mp.	0
8	(zg 801 or zg-801 or zg801).mp.	0
9	(1208912-84-8 or 1260643-52-4 or 1415477-49-4).rn.	592
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	682
11	10 not Medline.cr.	663
12	limit 11 to (english or german)	652
13	remove duplicates from 12	439

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	<i>ClinicalTrials.gov</i>
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	17.11.2023
Eingabeoberfläche	Advanced Search, Other Terms
Suchstrategie	PATIROMER OR PATIROMIR OR VELTASSA OR (RLY 5016) OR RLY-5016 OR RLY5016 OR (RLY 5016S) OR RLY-5016S OR RLY5016S OR (ILY 105) OR ILY-105 OR ILY105 OR (ZG 801) OR ZG-801 OR ZG801 OR 1208912-84-8 OR 1260643-52-4 OR 1415477-49-4
Treffer	31

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

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	<i>EU Clinical Trials Register</i>
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	17.11.2023
Eingabeoberfläche	<i>SearchTerm</i>
Suchstrategie	PATIROMER OR PATIROMIR OR VELTASSA OR (RLY 5016) OR RLY-5016 OR RLY5016 OR (RLY 5016S) OR RLY-5016S OR RLY5016S OR (ILY 105) OR ILY-105 OR ILY105 OR (ZG 801) OR ZG-801 OR ZG801 OR 1208912-84-8 OR 1260643-52-4 OR 1415477-49-4
Treffer	12

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	<i>International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)</i>
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	17.11.2023
Eingabeoberfläche	<i>SearchTerm</i>
Suchstrategie	PATIROMER OR PATIROMIR OR VELTASSA OR (RLY 5016) OR RLY-5016 OR RLY5016 OR (RLY 5016S) OR RLY-5016S OR RLY5016S OR (ILY 105) OR ILY-105 OR ILY105 OR (ZG 801) OR ZG-801 OR ZG801 OR 1208912-84-8 OR 1260643-52-4 OR 1415477-49-4
Treffer	41

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	Arzneimittel-Informationssystem (AMIce)
Internetadresse	https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelinformationen/Arzneimittel-recherchieren/AMIce/Datenbankinformation-AMIce-Arzneimittel/_node.html
Datum der Suche	17.11.2023
Eingabeoberfläche	Arzneimittelname bzw. Stoffname
Suchstrategie	PATIROMER OR PATIROMIR OR VELTASSA OR (RLY 5016) OR RLY-5016 OR RLY5016 OR (RLY 5016S) OR RLY-5016S OR RLY5016S OR (ILY 105) OR ILY-105 OR ILY105 OR (ZG 801) OR ZG-801 OR ZG801 OR 1208912-84-8 OR 1260643-52-4 OR 1415477-49-4
Treffer	20
a: Die Suche erfolgte für jeden Suchbegriff und in jedem Suchfeld (Eingabeoberfläche) separat.	

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	<i>Clinical Data</i> Suchportal der EMA
Internetadresse	https://clinicaldata.ema.europa.eu
Datum der Suche	17.11.2023
Eingabeoberfläche^a	<i>Product name</i> bzw. <i>Active Substance/INN</i>
Suchstrategie:	PATIROMER OR PATIROMIR OR VELTASSA OR (RLY 5016) OR RLY-5016 OR RLY5016 OR (RLY 5016S) OR RLY-5016S OR RLY5016S OR (ILY 105) OR ILY-105 OR ILY105 OR (ZG 801) OR ZG-801 OR ZG801 OR 1208912-84-8 OR 1260643-52-4 OR 1415477-49-4
Treffer	0
a: Die Suche erfolgte für jeden Suchbegriff und in jedem Suchfeld (Eingabeoberfläche) separat.	

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	<i>ClinicalTrials.gov</i>
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	17.11.2023
Eingabeoberfläche	Advanced Search, Other Terms
Suchstrategie	PATIROMER OR PATIROMIR OR VELTASSA OR (RLY 5016) OR RLY-5016 OR RLY5016 OR (RLY 5016S) OR RLY-5016S OR RLY5016S OR (ILY 105) OR ILY-105 OR ILY105 OR (ZG 801) OR ZG-801 OR ZG801 OR 1208912-84-8 OR 1260643-52-4 OR 1415477-49-4
Treffer	31

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

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	<i>EU Clinical Trials Register</i>
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	17.11.2023
Eingabeoberfläche	<i>SearchTerm</i>
Suchstrategie	PATIROMER OR PATIROMIR OR VELTASSA OR (RLY 5016) OR RLY-5016 OR RLY5016 OR (RLY 5016S) OR RLY-5016S OR RLY5016S OR (ILY 105) OR ILY-105 OR ILY105 OR (ZG 801) OR ZG-801 OR ZG801 OR 1208912-84-8 OR 1260643-52-4 OR 1415477-49-4
Treffer	12

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	<i>International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)</i>
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	17.11.2023
Eingabeoberfläche	<i>SearchTerm</i>
Suchstrategie	PATIROMER OR PATIROMIR OR VELTASSA OR (RLY 5016) OR RLY-5016 OR RLY5016 OR (RLY 5016S) OR RLY-5016S OR RLY5016S OR (ILY 105) OR ILY-105 OR ILY105 OR (ZG 801) OR ZG-801 OR ZG801 OR 1208912-84-8 OR 1260643-52-4 OR 1415477-49-4
Treffer	41

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	Arzneimittel-Informationssystem (AMIce)
Internetadresse	https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelinformationen/Arzneimittel-recherchieren/AMIce/Datenbankinformation-AMIce-Arzneimittel/_node.html
Datum der Suche	17.11.2023
Eingabeoberfläche	Arzneimittelname bzw. Stoffname
Suchstrategie	PATIROMER OR PATIROMIR OR VELTASSA OR (RLY 5016) OR RLY-5016 OR RLY5016 OR (RLY 5016S) OR RLY-5016S OR RLY5016S OR (ILY 105) OR ILY-105 OR ILY105 OR (ZG 801) OR ZG-801 OR ZG801 OR 1208912-84-8 OR 1260643-52-4 OR 1415477-49-4
Treffer	20
a: Die Suche erfolgte für jeden Suchbegriff und in jedem Suchfeld (Eingabeoberfläche) separat.	

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	<i>Clinical Data</i> Suchportal der EMA
Internetadresse	https://clinicaldata.ema.europa.eu
Datum der Suche	17.11.2023
Eingabeoberfläche^a	<i>Product name</i> bzw. <i>Active Substance/INN</i>
Suchstrategie:	PATIROMER OR PATIROMIR OR VELTASSA OR (RLY 5016) OR RLY-5016 OR RLY5016 OR (RLY 5016S) OR RLY-5016S OR RLY5016S OR (ILY 105) OR ILY-105 OR ILY105 OR (ZG 801) OR ZG-801 OR ZG801 OR 1208912-84-8 OR 1260643-52-4 OR 1415477-49-4
Treffer	0
a: Die Suche erfolgte für jeden Suchbegriff und in jedem Suchfeld (Eingabeoberfläche) separat.	

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
1	Das S, Dey JK, Sen S, Mukherjee R. "Efficacy and Safety of Patiromer in Hyperkalemia: A Systematic Review and Meta-Analysis". <i>Journal of pharmacy practice</i> . 2017;31 (1):6-17.	Population
2	Das S, Dey JK, Sen S, Mukherjee R. "Efficacy and safety of patiromer in hyperkalemia: A systematic review and meta-analysis". <i>Pharmacoepidemiology and Drug Safety</i> . 2017;26 (Supplement 2):429-430.	Publikationstyp
3	Dong L, Xu W, Deng Y, Tan J, Qin W. "Efficacy and safety of potassium binders in the treatment of patients with chronic kidney disease and hyperkalemia". <i>European journal of pharmacology</i> . 2022;931:175174.	Population, Studiendauer
4	Lizaraso-Soto F, Gutierrez-Abejon E, Bustamante-Munguira J, Martin-Garcia D, Chimeno MM, Nava-Rebollo A, et al. "Binding Potassium to Improve Treatment With Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors: Results From Multiple One-Stage Pairwise and Network Meta-Analyses of Clinical Trials". <i>Frontiers in medicine</i> . 2021;8:686729.	Population
5	Meaney CJ, Beccari MV, Yang Y, Zhao J. "Systematic Review and Meta-Analysis of Patiromer and Sodium Zirconium Cyclosilicate: A New Armamentarium for the Treatment of Hyperkalemia". <i>Pharmacotherapy</i> . 2017;37 (4):401-411.	Population
6	Montagnani A, Frasson S, Gussoni G, Manfellotto D. "Optimization of RAASi Therapy with New Potassium Binders for Patients with Heart Failure and Hyperkalemia: Rapid Review and Meta-Analysis". <i>Journal of clinical medicine</i> . 2021;10 (23).	Population
7	Pitt B, Bushinksy DA, Garza D, Stasiv Y, Mond CD, Berman L, et al. "1-year safety and efficacy of patiromer for hyperkalemia in heart failure patients with chronic kidney disease on reninangiotensin-aldosterone system inhibitors". <i>Heart and Lung</i> . 2015;44 (6):549-550.	Publikationstyp
8	Shrestha DB, Budhathoki P, Sedhai YR, Baniya R, Cable CA, Kashiouris MG, et al. "Patiromer and Sodium Zirconium Cyclosilicate in Treatment of Hyperkalemia: A Systematic Review and Meta-Analysis". <i>Current therapeutic research, clinical and experimental</i> . 2021;95:100635.	Population
9	Wiemann M, Kido K. "The Use of Patiromer in Hyperkalemic Patients with Heart Failure". <i>South Dakota medicine: the journal of the South Dakota State Medical Association</i> . 2018;71 (12):567-568.	Population
10	Varallo FR, Trombotto V, Lucchetta RC, Mastroianni PdC. "Efficacy and safety of the pharmacotherapy used in the management of hyperkalemia: a systematic review". <i>Pharmacy practice</i> . 2019;17 (1):1361.	Intervention

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

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
1	Dong L, Xu W, Deng Y, Tan J, Qin W. "Efficacy and safety of potassium binders in the treatment of patients with chronic kidney disease and hyperkalemia". <i>European journal of pharmacology</i> . 2022;931:175174.	Population, Studiendauer
2	Lizaraso-Soto F, Gutierrez-Abejon E, Bustamante-Munguira J, Martin-Garcia D, Chimeno MM, Nava-Rebollo A, et al. "Binding Potassium to Improve Treatment With Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors: Results From Multiple One-Stage Pairwise and Network Meta-Analyses of Clinical Trials". <i>Frontiers in medicine</i> . 2021;8:686729.	Population
3	Meaney CJ, Beccari MV, Yang Y, Zhao J. "Systematic Review and Meta-Analysis of Patiromer and Sodium Zirconium Cyclosilicate: A New Armamentarium for the Treatment of Hyperkalemia". <i>Pharmacotherapy</i> . 2017;37(4):401-411.	Population
4	Pitt B, Bushinsky DA, Garza D, Stasiv Y, Mond CD, Berman L, et al. "1-year safety and efficacy of patiromer for hyperkalemia in heart failure patients with chronic kidney disease on reninangiotensin-aldosterone system inhibitors". <i>Heart and Lung</i> . 2015;44(6):549-550.	Publikationstyp
5	Shrestha DB, Budhathoki P, Sedhai YR, Baniya R, Cable CA, Kashiouris MG, et al. "Patiromer and Sodium Zirconium Cyclosilicate in Treatment of Hyperkalemia: A Systematic Review and Meta-Analysis". <i>Current therapeutic research, clinical and experimental</i> . 2021;95:100635.	Population
6	Wiemann M, Kido K. "The Use of Patiromer in Hyperkalemic Patients with Heart Failure". <i>South Dakota medicine: the journal of the South Dakota State Medical Association</i> . 2018;71(12):567-568.	Population
7	Varallo FR, Trombotto V, Lucchetta RC, Mastroianni PdC. "Efficacy and safety of the pharmacotherapy used in the management of hyperkalemia: a systematic review". <i>Pharmacy practice</i> . 2019;17(1):1361.	Intervention

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>ClinicalTrials.gov</i>			
1	NCT04566653	AstraZeneca Labcorp Corporation of America Holdings Inc. 2023 Nov 7. ClinicalTrials.gov: Patient Palatability and Preference of 3 Potassium Binders in Patients With Chronic Kidney Disease and Hyperkalaemia. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04566653	Population
2	NCT02933450	Baylor College of Medicine Relypsa Inc. 2019 Mai 9. ClinicalTrials.gov: Relypsa For ED Acute Hyperkalemia Control and Reduction (REDUCE). https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02933450	Population
3	NCT04443608	Comprehensive Research Associates. 2023 Aug 31. ClinicalTrials.gov: Patiromer Utility as an Adjunct Treatment in Patients Needing Urgent Hyperkalemia Management. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04443608	Population
4	NCT03326583	Dominic Raj George Washington University. 2023 Mai 9. ClinicalTrials.gov: The Effects of Patiromer on Serum Potassium Level and Gut Microbiome of ESRD Patients With Hyperkalemia. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03326583	Population
5	NCT03781089	Duke University Vifor Pharma. 2023 Jun 29. ClinicalTrials.gov: Patiromer Efficacy to Reduce Episodic Hyperkalemia in End Stage Renal Disease Patients. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03781089	Population
6	NCT03502031	James A. Tumlin. 2022 Okt 28. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Two Year of RAAS Alone or in Combination With Spironolactone Therapy. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03502031	Population
7	NCT05786469	Mario Negri Institute for Pharmacological Research Vifor Pharma. 2023 Okt 23. ClinicalTrials.gov: Patiromer Trial in CKD Stage IIIB to V. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05786469	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
8	NCT05050110	Nand Wadhwa NY Health New York Cancer and Blood Specialists. 2023 Nov 13. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Increased Fruits and Vegetables Consumption in Chronic Kidney Disease. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05050110	Population
9	NCT04142788	NHS Greater Glasgow and Clyde University of Glasgow. 2023 Jan 19. ClinicalTrials.gov: RELieving Increasing oEdema Due to Heart Failure. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04142788	Population
10	NCT03183778	NYU Langone Health. 2021 Dez 1. ClinicalTrials.gov: Use of Patiomer to Transition Chronic Kidney Disease Patients With Hyperkalemia to a Plant-rich Diet. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03183778	Population
11	NCT05029310	Oslo University Hospital. 2023 Mrz 23. ClinicalTrials.gov: Effects of Patiomer on Pharmacokinetics of Immunosuppressive Drugs in Renal Transplant Recipients. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05029310	Population
12	NCT00868439	Relypsa Inc. 2021 Jun 2. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Patiomer in Heart Failure Patients. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00868439	Population
13	NCT02033317	Relypsa Inc. 2021 Mai 12. ClinicalTrials.gov: An Open-Label, Multiple Dose Study to Evaluate the Pharmacology, Safety, and Tolerability of Patiomer in Participants on Hemodialysis. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02033317	Population
14	NCT01130597	Relypsa Inc. 2021 Mai 12. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Patiomer Titration in Heart Failure Patients With Chronic Kidney Disease. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01130597	Population
15	NCT02694744	Relypsa Inc. 2021 Mai 12. ClinicalTrials.gov: Patiomer With or Without Food for the Treatment of Hyperkalemia. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02694744	Population
16	NCT03071263	Relypsa Inc. 2021 Mai 12. ClinicalTrials.gov: Spironolactone With Patiomer in the Treatment of Resistant Hypertension in Chronic Kidney Disease. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03071263	Population
17	NCT01810939	Relypsa Inc. 2021 Jun 3. ClinicalTrials.gov: A Two-Part, Single-Blind, Phase 3 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Patiomer for the Treatment of Hyperkalemia (OPAL). https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01810939	Population
18	NCT01371747	Relypsa Inc. 2021 Jun 3. ClinicalTrials.gov: Patiomer in the Treatment of Hyperkalemia in Patients With Hypertension and Diabetic Nephropathy (AMETHYST-DN). https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01371747	Population
19	NCT03229265	The Rogosin Institute Weill Medical College of Cornell University. 2020 Apr 13. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetic Study of Tacrolimus and Mycophenolate Mofetil in Kidney Transplant Recipients With Hyperkalemia Receiving Patiomer. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03229265	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
20	NCT02823626	The University of Texas Health Science Center at San Antonio Relypsa Inc. 2019 Mai 3. ClinicalTrials.gov: High-dose Aldosterone Antagonist for Acute Decompensated Heart Failure. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02823626	Population
21	NCT03597035	University Hospitals Cleveland Medical Center Relypsa Inc. 2022 Mai 16. ClinicalTrials.gov: Mineralocorticoid Receptor Antagonism Clinical Evaluation in Atherosclerosis Add-On. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03597035	Population
22	NCT04585542	University of California Irvine. 2023 Okt 27. ClinicalTrials.gov: Comparison of Potassium Binders in the ER. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04585542	Population
23	NCT04864795	Vifor (International) Inc. Vifor Pharma. 2023 Feb 8. ClinicalTrials.gov: Cardiovascular and Renal Treatment in Heart Failure Patients With Hyperkalemia or at High Risk of Hyperkalemia. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04864795	Population
24	NCT05136664	Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma Tigermed Consulting Co. Ltd. 2022 Sep 16. ClinicalTrials.gov: Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Patiromer in Chinese Subjects. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05136664	Population
25	NCT03888066	Vifor Pharma Inc. 2023 Feb 24. ClinicalTrials.gov: Patiromer for the Management of Hyperkalemia in Subjects Receiving RAASi Medications for the Treatment of Heart Failure (DIAMOND). https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03888066	Population
26	NCT03087058	Vifor Pharma Inc. 2022 Okt 19. ClinicalTrials.gov: Pharmacodynamic & Safety of Patiromer in Children & Adolescents (2-<18 Yrs) With Chronic Kidney Disease and Hyperkalemia. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03087058	Studientyp
27	NCT05766839	Vifor Pharma Inc. 2023 Mai 12. ClinicalTrials.gov: Patiromer for Treatment of Hyperkalemia in Children under 12 Years of Age. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05766839	Population
28	NCT03740048	Wake Forest University Health Sciences. 2023 Jun 9. ClinicalTrials.gov: A Pilot Trial of Twice-weekly Versus Thrice-weekly Hemodialysis in Patients With Incident End-stage Kidney Disease. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03740048	Population
29	NCT05828823	Wake Forest University Health Sciences Patient-Centered Outcomes Research Institute. 2023 Okt 6. ClinicalTrials.gov: Incremental Hemodialysis: The TwoPlus Trial. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05828823	Population
30	NCT03799926	Zeria Pharmaceutical. 2021 Mrz 25. ClinicalTrials.gov: Exploratory Study of ZG-801 for the Treatment of Hyperkalemia. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03799926	Population
31	NCT04955678	Zeria Pharmaceutical. 2023 Apr 20. ClinicalTrials.gov: A Comparative Study of ZG-801 and Placebo in Patients With Hyperkalemia. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04955678	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>EU Clinical Trials Register</i>			
32	2017-003555-35	Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH. 2017 Nov 17. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicentre, Randomised, Open-label, Parallel-Group Pilot Study to Evaluate the Efficacy of Patiromer in Optimising Mineralocorticoid Receptor Antagonist Therapy in Heart Failure Subjects with Hyperkalaemia.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003555-35	Population
33	2020-001595-15	Henrik Birn. 2020 Jun 23. ClinicalTrialsRegister.eu: The Measures to Optimize RAAS-blockade in Patients with Hyperkalemia and Chronic Kidney Disease. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001595-15	Population
34	2018-003662-14	NHS greater Glasgow and Clyde. 2019 Mai 13. ClinicalTrialsRegister.eu: Patiromer-facilitated, dose-escalation of mineralocorticoid antagonists for the management of worsening congestion in people with heart failure and hyperkalaemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003662-14	Population
35	2020-002621-29	Oslo University Hospital. 2021 Jun 8. ClinicalTrialsRegister.eu: Effect of patiromer on pharmacokinetics of immunosuppressive drugs in renal transplant recipients. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002621-29	Population
36	2010-018838-45	Relypsa Inc. 2010 Apr 21. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Open-Label, Single-Arm Study to Evaluate a Titration Regimen for RLY5016 in Heart Failure Patients with Chronic Kidney Disease. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018838-45	Population
37	2011-000165-12	Relypsa Inc. 2011 Mai 27. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Randomized, Open-Label, Dose Ranging Study to Evaluate the Efficacy and Safety of RLY5016 in the Treatment of Hyperkalemia in Patients with Hypertension and Diabetic Nephropathy Receiving ACEI and/or ARB Drugs, with or without Spironolactone. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000165-12	Population
38	2016-002657-38	Relypsa Inc. 2017 Jan 9. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Double-Blind, Placebo controlled, Parallel Group Study of Patiromer for the Enablement of Spironolactone Use for Blood Pressure Control in Patients with Resistant Hypertension and Chronic Kidney Disease: Evaluation of Safety and Efficacy (AMBER). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002657-38	Population
39	2009-009983-29	Relypsa Inc. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multiple-Dose Study to Evaluate the Effects of RLY5016 in Heart Failure Patients. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009983-29	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
40	2012-001956-20	Relypsa Inc. 2013 Feb 11. ClinicalTrialsRegister.eu: A Two-Part, Single-Blind, Phase 3 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Patiromer for the Treatment of Hyperkalemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001956-20	Population
41	2019-004696-40	Vifor (International) Inc. 2020 Feb 18. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase IV, randomized, double blind cross-over study to evaluate palatability of Patiromer compared to Sodium Polystyrene Sulfonate in healthy subjects. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004696-40	Population
42	2016-002785-31	Vifor Pharma Inc. 2017 Aug 3. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2, Open-Label, Multiple Dose Study to Evaluate the Pharmacodynamic Effects, Safety, and Tolerability of Patiromer for Oral Suspension in Children and Adolescents 2 to < 18 Years of Age with Chronic Kidney Disease and Hyperkalemia (EMERALD). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002785-31	Studientyp
43	2018-005030-38	Vifor Pharma Inc. 2019 Aug 10. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Double-blind, Placebo-controlled, Randomized Withdrawal, Parallel Group Study of Patiromer for the Management of Hyperkalemia in Subjects Receiving Renin-Angiotensin- Aldosterone System Inhibitor (RAASi) Medications for the Treatment of Heart Failure (DIAMOND). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-005030-38	Population
<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)</i>			
44	NCT04566653	AstraZeneca. 2023 Jan 9. WHO ICTRP: Patient Palatability and Preference of 3 Potassium Binders in Patients With Chronic Kidney Disease and Hyperkalaemia. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04566653	Population
45	NCT02933450	Baylor College of Medicine. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Relypsa For ED Acute Hyperkalemia Control and Reduction (REDUCE). https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02933450	Population
46	NCT04443608	Comprehensive RA. 2023 Sep 11. WHO ICTRP: Patiromer Utility as an Adjunct Treatment in Patients Needing Urgent Hyperkalemia Management. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04443608	Population
47	NCT03326583	Dominic R. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: The Effects of Patiromer on Serum Potassium Level and Gut Microbiome of ESRD Patients With Hyperkalemia. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03326583	Population
48	NCT03781089	Duke University. 2023 Jul 10. WHO ICTRP: Patiromer Efficacy to Reduce Episodic Hyperkalemia in End Stage Renal Disease Patients. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03781089	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
49	EUCTR2017-003555-35-DE	Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH. 2020 Feb 1. WHO ICTRP: A clinical trial evaluating the efficacy of Patiromer in optimizing the therapy with mineralocorticoid receptor antagonists in heart failure patients who also suffer from hyperkalaemia. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003555-35-DE	Population
50	CTIS2023-503941-69-00	Fundacion Para La Investigacion Biomedica De Cordoba. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: Double-blind, placebo-controlled clinical trial to determine the effect of Patiromer on vascular function and its relationship with mineral metabolism parameters. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2023-503941-69-00	Population
51	EUCTR2020-001595-15-DK	Henrik B. 2021 Jun 14. WHO ICTRP: Measures to slow the progression of chronic kidney disease in patients with protein in the urine and elevated potassium in the blood. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001595-15-DK	Population
52	NCT05786469	Mario Negri Institute for Pharmacological Research. 2023 Okt 30. WHO ICTRP: Patiromer Trial in CKD Stage IIIB to V. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05786469	Population
53	NCT05050110	Nand W. 2022 Okt 10. WHO ICTRP: Evaluation of Increased Fruits and Vegetables Consumption in Chronic Kidney Disease. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05050110	Population
54	EUCTR2018-003662-14-GB	NHS greater Glasgow and Clyde. 2023 Sep 4. WHO ICTRP: Can patiromer (a substance that binds potassium in the gut) enable use of higher doses of medicines to improve outcomes for people with worsening heart failure? https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003662-14-GB	Population
55	NCT03183778	NYU Lagone Health. 2021 Dez 6. WHO ICTRP: Use of Patiromer to Transition Chronic Kidney Disease Patients With Hyperkalemia to a Plant-rich Diet. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03183778	Population
56	EUCTR2020-002621-29-NO	Oslo University Hospital. 2021 Jun 14. WHO ICTRP: Effect of potassium lowering drug on concentration of immunosuppressive drugs in renal transplant recipients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002621-29-NO	Population
57	NCT05029310	Oslo University Hospital. 2023 Apr 3. WHO ICTRP: Effects of Patiromer on Pharmacokinetics of Immunosuppressive Drugs in Renal Transplant Recipients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05029310	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
58	EUCTR2010-018838-45-SI	Relypsa Inc. 2012 Apr 18. WHO ICTRP: A Multicenter, Open-Label, Single-Arm Study to Evaluate a Titration Regimen for RLY5016 in Heart Failure Patients with Chronic Kidney Disease - Evaluation of RLY5016 Titration in Heart Failure Patients with Chronic Kidney Disease. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-018838-45-SI	Population
59	EUCTR2009-009983-29-DE	Relypsa Inc. 2013 Feb 25. WHO ICTRP: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multiple-Dose Study to Evaluate the Effects of RLY5016 in Heart Failure Patients - PEARL-HF. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-009983-29-DE	Population
60	EUCTR2011-000165-12-HU	Relypsa Inc. 2013 Sep 16. WHO ICTRP: A clinical trial to test if RLY5016 is safe and can lower high blood potassium levels in patients with high blood pressure and kidney disease due to diabetes who are also taking standard medications for their disease. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000165-12-HU	Population
61	NCT00868439	Relypsa Inc. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Evaluation of Patiromer in Heart Failure Patients. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00868439	Population
62	EUCTR2016-002657-38-DE	Relypsa Inc. 2019 Feb 28. WHO ICTRP: A study of Patiromer alongside Spironolactone to control Blood Pressure in patients with Resistant Hypertension (high blood pressure that does not easily respond to medication) and Chronic Kidney Disease. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002657-38-DE	Population
63	EUCTR2016-002657-38-HU	Relypsa Inc. 2019 Feb 28. WHO ICTRP: A study of Patiromer alongside Spironolactone to control Blood Pressure in patients with Resistant Hypertension (high blood pressure that does not easily respond to medication) and Chronic Kidney Disease. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002657-38-HU	Population
64	NCT02033317	Relypsa Inc. 2021 Mai 24. WHO ICTRP: An Open-Label, Multiple Dose Study to Evaluate the Pharmacology, Safety, and Tolerability of Patiromer in Participants on Hemodialysis. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02033317	Population
65	NCT01130597	Relypsa Inc. 2021 Mai 24. WHO ICTRP: Evaluation of Patiromer Titration in Heart Failure Patients With Chronic Kidney Disease. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01130597	Population
66	NCT02694744	Relypsa Inc. 2021 Mai 24. WHO ICTRP: Patiromer With or Without Food for the Treatment of Hyperkalemia. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02694744	Population
67	NCT03071263	Relypsa Inc. 2021 Mai 24. WHO ICTRP: Spironolactone With Patiromer in the Treatment of Resistant Hypertension in Chronic Kidney Disease. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03071263	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
68	EUCTR2012-001956-20-HU	Relypsa Inc. 2013 Okt 21. WHO ICTRP: A clinical trial to test the effects and safety levels of Patiromer in patients with high levels of potassium in the blood. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001956-20-HU	Population
69	NCT03229265	The Rogosin Institute. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Pharmacokinetic Study of Tacrolimus and Mycophenolate Mofetil in Kidney Transplant Recipients With Hyperkalemia Receiving Patiromer. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03229265	Population
70	NCT02823626	The University of Texas Health Science Center at San Antonio. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: High-dose Aldosterone Antagonist for Acute Decompensated Heart Failure. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02823626	Population
71	JPRN-jRCT2031210188	Tomioka Y. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: A comparative study of ZG-801 and placebo in patients with Hyperkalemia. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210188	Population
72	NCT04585542	University of California Irvine. 2023 Nov 6. WHO ICTRP: Comparison of Potassium Binders in the ER. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04585542	Population
73	EUCTR2019-004696-40-FR	Vifor (International) Inc.. 2020 Okt 19. WHO ICTRP: A phase IV, randomized, double blind cross-over study to evaluate palatability of Patiromer compared to Sodium Polystyrene Sulfonate in healthy subjects. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004696-40-FR	Population
74	NCT05136664	Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma. 2022 Sep 26. WHO ICTRP: Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Patiromer in Chinese Subjects. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05136664	Population
75	DRKS00014825	Vifor Pharma DG. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: Multicentre Non-interventional Study of Treatment Outcome in Heart Failure Patients with Hyperkalaemia under RAASi-treatment Receiving Veltassa in Routine Practice. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00014825	Population
76	EUCTR2016-002785-31-DE	Vifor Pharma Inc. 2021 Okt 8. WHO ICTRP: A Clinical Trial to Evaluate the Effectiveness, Safety, and Tolerability of Patiromer for Oral Administration in Children and Adolescents aged 2-<18 Years with Chronic Kidney Disease and High Levels of Serum Potassium Concentration. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002785-31-DE	Studientyp
77	NCT03087058	Vifor Pharma Inc. 2022 Okt 31. WHO ICTRP: Pharmacodynamic & Safety of Patiromer in Children & Adolescents (2-<18 Yrs) With Chronic Kidney Disease and Hyperkalemia. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03087058	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
78	NCT03888066	Vifor Pharma Inc. 2023 Mrz 6. WHO ICTRP: Patiromer for the Management of Hyperkalemia in Subjects Receiving RAASi Medications for the Treatment of Heart Failure (DIAMOND). https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03888066	Population
79	NCT05766839	Vifor Pharma Inc. 2023 Mai 22. WHO ICTRP: Patiromer for Treatment of Hyperkalaemia in Children under 12 Years of Age. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05766839	Population
80	LBCTR2023055223	Vifor Pharma I. 2023 Aug 28. WHO ICTRP: Patiromer for treatment of hyperkalaemia in children from birth to < 6 years of age. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=LBCTR2023055223	Population
81	NCT03740048	Wake Forest University Health Sciences. 2023 Jun 20. WHO ICTRP: A Pilot Trial of Twice-weekly Versus Thrice-weekly Hemodialysis in Patients With Incident End-stage Kidney Disease. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03740048	Population
82	NCT03799926	Zeria Pharmaceutical Co. Ltd. 2021 Apr 12. WHO ICTRP: Exploratory Study of ZG-801 for the Treatment of Hyperkalemia. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03799926	Population
83	NCT04955678	Zeria Pharmaceutical Co. Ltd. 2023 Mai 1. WHO ICTRP: A Comparative Study of ZG-801 and Placebo in Patients With Hyperkalemia. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04955678	Population
84	JPRN-jRCT2080224547	Zeria Pharmaceutical Co. Ltd. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: Exploratory Study of ZG-801 for the Treatment of Hyperkalemia. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224547	Population
<p><i>Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums:</i> <i>ClinicalTrials.gov: Last Update Posted</i> <i>EU Clinical Trials Register: Start Date</i> <i>International Clinical Trials Registry Platform WHO: Last refreshed on</i></p>			

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>ClinicalTrials.gov</i>			
1	NCT04566653	AstraZeneca Labcorp Corporation of America Holdings. 2023 Nov 7. ClinicalTrials.gov: Patient Palatability and Preference of 3 Potassium Binders in Patients With Chronic Kidney Disease and Hyperkalemia. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04566653	Population
2	NCT02933450	Baylor College of Medicine Relypsa Inc. 2019 Mai 9. ClinicalTrials.gov: Relypsa For ED Acute Hyperkalemia Control and Reduction (REDUCE). https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02933450	Population
3	NCT04443608	Comprehensive Research Associates. 2023 Aug 31. ClinicalTrials.gov: Patiromer Utility as an Adjunct Treatment in Patients Needing Urgent Hyperkalemia Management. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04443608	Population
4	NCT03326583	Dominic Raj George Washington University. 2023 Mai 9. ClinicalTrials.gov: The Effects of Patiromer on Serum Potassium Level and Gut Microbiome of ESRD Patients With Hyperkalemia. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03326583	Population
5	NCT03781089	Duke University Vifor Pharma. 2023 Jun 29. ClinicalTrials.gov: Patiromer Efficacy to Reduce Episodic Hyperkalemia in End Stage Renal Disease Patients. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03781089	Population
6	NCT03502031	James A. Tumlin. 2022 Okt 28. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Two Year of RAAS Alone or in Combination With Spironolactone Therapy. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03502031	Population
7	NCT05786469	Mario Negri Institute for Pharmacological Research Vifor Pharma. 2023 Okt 23. ClinicalTrials.gov: Patiromer Trial in CKD Stage IIIB to V. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05786469	Population
8	NCT05050110	Nand Wadhwa NY Health New York Cancer and Blood Specialists. 2023 Nov 13. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Increased Fruits and Vegetables Consumption in Chronic Kidney Disease. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05050110	Population
9	NCT04142788	NHS Greater Glasgow and Clyde University of Glasgow. 2023 Jan 19. ClinicalTrials.gov: RELieving Increasing oEdema Due to Heart Failure. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04142788	Population
10	NCT03183778	NYU Langone Health. 2021 Dez 1. ClinicalTrials.gov: Use of Patiromer to Transition Chronic Kidney Disease Patients With Hyperkalemia to a Plant-rich Diet. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03183778	Population
11	NCT05029310	Oslo University Hospital. 2023 Mrz 23. ClinicalTrials.gov: Effects of Patiromer on Pharmacokinetics of Immunosuppressive Drugs in Renal Transplant Recipients. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05029310	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
12	NCT00868439	Relypsa Inc. 2021 Jun 2. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Patiromer in Heart Failure Patients. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00868439	Population
13	NCT02033317	Relypsa Inc. 2021 Mai 12. ClinicalTrials.gov: An Open-Label, Multiple Dose Study to Evaluate the Pharmacology, Safety, and Tolerability of Patiromer in Participants on Hemodialysis. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02033317	Population
14	NCT01130597	Relypsa Inc. 2021 Mai 12. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Patiromer Titration in Heart Failure Patients With Chronic Kidney Disease. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01130597	Population
15	NCT02694744	Relypsa Inc. 2021 Mai 12. ClinicalTrials.gov: Patiromer With or Without Food for the Treatment of Hyperkalemia. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02694744	Population
16	NCT03071263	Relypsa Inc. 2021 Mai 12. ClinicalTrials.gov: Spironolactone With Patiromer in the Treatment of Resistant Hypertension in Chronic Kidney Disease. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03071263	Population
17	NCT01810939	Relypsa Inc. 2021 Jun 3. ClinicalTrials.gov: A Two-Part, Single-Blind, Phase 3 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Patiromer for the Treatment of Hyperkalemia (OPAL). https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01810939	Population
18	NCT01371747	Relypsa Inc. 2021 Jun 3. ClinicalTrials.gov: Patiromer in the Treatment of Hyperkalemia in Patients With Hypertension and Diabetic Nephropathy (AMETHYST-DN). https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01371747	Population
19	NCT03229265	The Rogosin Institute Weill Medical College of Cornell University. 2020 Apr 13. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetic Study of Tacrolimus and Mycophenolate Mofetil in Kidney Transplant Recipients With Hyperkalemia Receiving Patiromer. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03229265	Population
20	NCT02823626	The University of Texas Health Science Center at San Antonio Relypsa Inc. 2019 Mai 3. ClinicalTrials.gov: High-dose Aldosterone Antagonist for Acute Decompensated Heart Failure. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02823626	Population
21	NCT03597035	University Hospitals Cleveland Medical Center Relypsa Inc. 2022 Mai 16. ClinicalTrials.gov: Mineralocorticoid Receptor Antagonism Clinical Evaluation in Atherosclerosis Add-On. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03597035	Population
22	NCT04585542	University of California Irvine. 2023 Okt 27. ClinicalTrials.gov: Comparison of Potassium Binders in the ER. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04585542	Population
23	NCT04864795	Vifor (International) Inc. Vifor Pharma. 2023 Feb 8. ClinicalTrials.gov: Cardiovascular and Renal Treatment in Heart Failure Patients With Hyperkalaemia or at High Risk of Hyperkalaemia. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04864795	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
24	NCT05136664	Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma Tigermed Consulting Co. L. 2022 Sep 16. ClinicalTrials.gov: Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Patiromer in Chinese Subjects. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05136664	Population
25	NCT03888066	Vifor Pharma Inc. 2023 Feb 24. ClinicalTrials.gov: Patiromer for the Management of Hyperkalemia in Subjects Receiving RAASi Medications for the Treatment of Heart Failure (DIAMOND). https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03888066	Population
26	NCT05766839	Vifor Pharma Inc. 2023 Mai 12. ClinicalTrials.gov: Patiromer for Treatment of Hyperkalaemia in Children under 12 Years of Age. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05766839	Population
27	NCT03740048	Wake Forest University Health Sciences. 2023 Jun 9. ClinicalTrials.gov: A Pilot Trial of Twice-weekly Versus Thrice-weekly Hemodialysis in Patients With Incident End-stage Kidney Disease. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03740048	Population
28	NCT05828823	Wake Forest University Health Sciences Patient-Centered Outcomes Research Institute. 2023 Okt 6. ClinicalTrials.gov: Incremental Hemodialysis: The TwoPlus Trial. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05828823	Population
29	NCT03799926	Zeria Pharmaceutical. 2021 Mrz 25. ClinicalTrials.gov: Exploratory Study of ZG-801 for the Treatment of Hyperkalemia. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03799926	Population
30	NCT04955678	Zeria Pharmaceutical. 2023 Apr 20. ClinicalTrials.gov: A Comparative Study of ZG-801 and Placebo in Patients With Hyperkalemia. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04955678	Population
<i>EU Clinical Trials Register</i>			
31	2017-003555-35	Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH. 2017 Nov 17. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicentre, Randomised, Open-label, Parallel-Group Pilot Study to Evaluate the Efficacy of Patiromer in Optimising Mineralocorticoid Receptor Antagonist Therapy in Heart Failure Subjects with Hyperkalaemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003555-35	Population
32	2020-001595-15	Henrik Birn. 2020 Jun 23. ClinicalTrialsRegister.eu: The Measures to Optimize RAAS-blockade in Patients with Hyperkalemia and Chronic Kidney Disease. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001595-15	Population
33	2018-003662-14	NHS greater Glasgow and Clyde. 2019 Mai 13. ClinicalTrialsRegister.eu: Patiromer-facilitated, dose-escalation of mineralocorticoid antagonists for the management of worsening congestion in people with heart failure and hyperkalaemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003662-14	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
34	2020-002621-29	Oslo University Hospital. 2021 Jun 8. ClinicalTrialsRegister.eu: Effect of patiomer on pharmacokinetics of immunosuppressive drugs in renal transplant recipients. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002621-29	Population
35	2010-018838-45	Relypsa Inc. 2010 Apr 21. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Open-Label, Single-Arm Study to Evaluate a Titration Regimen for RLY5016 in Heart Failure Patients with Chronic Kidney Disease. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018838-45	Population
36	2011-000165-12	Relypsa Inc. 2011 Mai 27. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Randomized, Open-Label, Dose Ranging Study to Evaluate the Efficacy and Safety of RLY5016 in the Treatment of Hyperkalemia in Patients with Hypertension and Diabetic Nephropathy Receiving ACEI and/or ARB Drugs, with or without Spironolactone. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000165-12	Population
37	2016-002657-38	Relypsa Inc. 2017 Jan 9. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Double-Blind, Placebo controlled, Parallel Group Study of Patiomer for the Enablement of Spironolactone Use for Blood Pressure Control in Patients with Resistant Hypertension and Chronic Kidney Disease: Evaluation of Safety and Efficacy (AMBER). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002657-38	Population
38	2009-009983-29	Relypsa Inc. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multiple-Dose Study to Evaluate the Effects of RLY5016 in Heart Failure Patients. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009983-29	Population
39	2012-001956-20	Relypsa Inc. 2013 Feb 11. ClinicalTrialsRegister.eu: A Two-Part, Single-Blind, Phase 3 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Patiomer for the Treatment of Hyperkalemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001956-20	Population
40	2019-004696-40	Vifor (International) Inc. 2020 Feb 18. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase IV, randomized, double blind cross-over study to evaluate palatability of Patiomer compared to Sodium Polystyrene Sulfonate in healthy subjects. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004696-40	Population
41	2018-005030-38	Vifor Pharma Inc. 2019 Aug 10. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Double-blind, Placebo-controlled, Randomized Withdrawal, Parallel Group Study of Patiomer for the Management of Hyperkalemia in Subjects Receiving Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitor (RAASi) Medications for the Treatment of Heart Failure (DIAMOND). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-005030-38	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)</i>			
42	NCT04566653	AstraZeneca. 2023 Jan 9. WHO ICTRP: Patient Palatability and Preference of 3 Potassium Binders in Patients With Chronic Kidney Disease and Hyperkalaemia. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04566653	Population
43	NCT02933450	Baylor College of Medicine. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Relypsa For ED Acute Hyperkalemia Control and Reduction (REDUCE). https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02933450	Population
44	NCT04443608	Comprehensive RA. 2023 Sep 11. WHO ICTRP: Patiromer Utility as an Adjunct Treatment in Patients Needing Urgent Hyperkalemia Management. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04443608	Population
45	NCT03326583	Dominic R. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: The Effects of Patiromer on Serum Potassium Level and Gut Microbiome of ESRD Patients With Hyperkalemia. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03326583	Population
46	NCT03781089	Duke University. 2023 Jul 10. WHO ICTRP: Patiromer Efficacy to Reduce Episodic Hyperkalemia in End Stage Renal Disease Patients. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03781089	Population
47	EUCTR2017-003555-35-DE	Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH. 2020 Feb 1. WHO ICTRP: A clinical trial evaluating the efficacy of Patiromer in optimizing the therapy with mineralocorticoid receptor antagonists in heart failure patients who also suffer from hyperkalaemia. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003555-35-DE	Population
48	CTIS2023-503941-69-00	Fundacion Para La Investigacion Biomedica De Cordoba. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: Double-blind, placebo-controlled clinical trial to determine the effect of Patiromer on vascular function and its relationship with mineral metabolism parameters. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2023-503941-69-00	Population
49	EUCTR2020-001595-15-DK	Henrik B. 2021 Jun 14. WHO ICTRP: Measures to slow the progression of chronic kidney disease in patients with protein in the urine and elevated potassium in the blood. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001595-15-DK	Population
50	NCT05786469	Mario Negri Institute for Pharmacological Research. 2023 Okt 30. WHO ICTRP: Patiromer Trial in CKD Stage IIIB to V. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05786469	Population
51	NCT05050110	Nand W. 2022 Okt 10. WHO ICTRP: Evaluation of Increased Fruits and Vegetables Consumption in Chronic Kidney Disease. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05050110	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
52	EUCTR2018-003662-14-GB	NHS greater Glasgow and Clyde. 2023 Sep 4. WHO ICTRP: Can patiomer (a substance that binds potassium in the gut) enable use of higher doses of medicines to improve outcomes for people with worsening heart failure? https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003662-14-GB	Population
53	NCT03183778	NYU Langone Health. 2021 Dez 6. WHO ICTRP: Use of Patiomer to Transition Chronic Kidney Disease Patients With Hyperkalemia to a Plant-rich Diet. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03183778	Population
54	EUCTR2020-002621-29-NO	Oslo University Hospital. 2021 Jun 14. WHO ICTRP: Effect of potassium lowering drug on concentration of immunosuppressive drugs in renal transplant recipients. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002621-29-NO	Population
55	NCT05029310	Oslo University Hospital. 2023 Apr 3. WHO ICTRP: Effects of Patiomer on Pharmacokinetics of Immunosuppressive Drugs in Renal Transplant Recipients. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05029310	Population
56	EUCTR2010-018838-45-SI	Relypsa Inc. 2012 Apr 18. WHO ICTRP: A Multicenter, Open-Label, Single-Arm Study to Evaluate a Titration Regimen for RLY5016 in Heart Failure Patients with Chronic Kidney Disease - Evaluation of RLY5016 Titration in Heart Failure Patients with Chronic Kidney Disease. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-018838-45-SI	Population
57	EUCTR2009-009983-29-DE	Relypsa Inc. 2013 Feb 25. WHO ICTRP: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multiple-Dose Study to Evaluate the Effects of RLY5016 in Heart Failure Patients - PEARL-HF. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-009983-29-DE	Population
58	EUCTR2011-000165-12-HU	Relypsa Inc. 2013 Sep 16. WHO ICTRP: A clinical trial to test if RLY5016 is safe and can lower high blood potassium levels in patients with high blood pressure and kidney disease due to diabetes who are also taking standard medications for their disease. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000165-12-HU	Population
59	NCT00868439	Relypsa Inc. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Evaluation of Patiomer in Heart Failure Patients. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00868439	Population
60	EUCTR2016-002657-38-DE	Relypsa Inc. 2019 Feb 28. WHO ICTRP: A study of Patiomer alongside Spironolactone to control Blood Pressure in patients with Resistant Hypertension (high blood pressure that does not easily respond to medication) and Chronic Kidney Disease. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002657-38-DE	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
61	EUCTR2016-002657-38-HU	Relypsa Inc. 2019 Feb 28. WHO ICTRP: A study of Patiromer alongside Spironolactone to control Blood Pressure in patients with Resistant Hypertension (high blood pressure that does not easily respond to medication) and Chronic Kidney Disease. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002657-38-HU	Population
62	NCT02033317	Relypsa Inc. 2021 Mai 24. WHO ICTRP: An Open-Label, Multiple Dose Study to Evaluate the Pharmacology, Safety, and Tolerability of Patiromer in Participants on Hemodialysis. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02033317	Population
63	NCT01130597	Relypsa Inc. 2021 Mai 24. WHO ICTRP: Evaluation of Patiromer Titration in Heart Failure Patients With Chronic Kidney Disease. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01130597	Population
64	NCT02694744	Relypsa Inc. 2021 Mai 24. WHO ICTRP: Patiromer With or Without Food for the Treatment of Hyperkalemia. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02694744	Population
65	NCT03071263	Relypsa Inc. 2021 Mai 24. WHO ICTRP: Spironolactone With Patiromer in the Treatment of Resistant Hypertension in Chronic Kidney Disease. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03071263	Population
66	EUCTR2012-001956-20-HU	Relypsa Inc. 2013 Okt 21. WHO ICTRP: A clinical trial to test the effects and safety levels of Patiromer in patients with high levels of potassium in the blood. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001956-20-HU	Population
67	NCT03229265	The Rogosin Institute. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Pharmacokinetic Study of Tacrolimus and Mycophenolate Mofetil in Kidney Transplant Recipients With Hyperkalemia Receiving Patiromer. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03229265	Population
68	NCT02823626	The University of Texas Health Science Center at San Antonio. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: High-dose Aldosterone Antagonist for Acute Decompensated Heart Failure. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02823626	Population
69	JPRN-jRCT2031210188	Tomioka Y. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: A comparative study of ZG-801 and placebo in patients with Hyperkalemia. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210188	Population
70	NCT04585542	University of California Irvine. 2023 Nov 6. WHO ICTRP: Comparison of Potassium Binders in the ER. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04585542	Population
71	EUCTR2019-004696-40-FR	Vifor (International) Inc. 2020 Okt 19. WHO ICTRP: A phase IV, randomized, double blind cross-over study to evaluate palatability of Patiromer compared to Sodium Polystyrene Sulfonate in healthy subjects. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004696-40-FR	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
72	NCT05136664	Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma. 2022 Sep 26. WHO ICTRP: Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Patiromer in Chinese Subjects. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05136664	Population
73	DRKS00014825	Vifor Pharma DG. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: Multicentre Non-interventional Study of Treatment Outcome in Heart Failure Patients with Hyperkalaemia under RAASi-treatment Receiving Veltassa in Routine Practice. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00014825	Population
74	NCT03888066	Vifor Pharma Inc. 2023 Mrz 6. WHO ICTRP: Patiromer for the Management of Hyperkalemia in Subjects Receiving RAASi Medications for the Treatment of Heart Failure (DIAMOND). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03888066	Population
75	NCT05766839	Vifor Pharma Inc. 2023 Mai 22. WHO ICTRP: Patiromer for Treatment of Hyperkalaemia in Children under 12 Years of Age. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05766839	Population
76	LBCTR2023055223	Vifor Pharma Inc. 2023 Aug 28. WHO ICTRP: Patiromer for treatment of hyperkalaemia in children from birth to < 6 years of age. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=LBCTR2023055223	Population
77	NCT03740048	Wake Forest University Health Sciences. 2023 Jun 20. WHO ICTRP: A Pilot Trial of Twice-weekly Versus Thrice-weekly Hemodialysis in Patients With Incident End-stage Kidney Disease. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03740048	Population
78	NCT03799926	Zeria P. 2021 Apr 12. WHO ICTRP: Exploratory Study of ZG-801 for the Treatment of Hyperkalemia. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03799926	Population
79	NCT04955678	Zeria P. 2023 Mai 1. WHO ICTRP: A Comparative Study of ZG-801 and Placebo in Patients With Hyperkalemia. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04955678	Population
80	JPRN-jRCT2080224547	Zeria Pharmaceutical Co. L. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: Exploratory Study of ZG-801 for the Treatment of Hyperkalemia. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224547	Population
<p><i>Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums:</i> <i>ClinicalTrials.gov: Last Update Posted</i> <i>EU Clinical Trials Register: Start Date</i> <i>International Clinical Trials Registry Platform WHO: Last refreshed on</i></p>			

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-52 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 4-52 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-52 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie EMERALD

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
1	Titel, Zusammenfassung	<p>Titel</p> <p>A Phase 2, Open-Label, Multiple Dose Study to Evaluate the Pharmacodynamic Effects, Safety, and Tolerability of Patiromer for Oral Suspension in Children and Adolescents 2 to < 18 Years of Age with Chronic Kidney Disease and Hyperkalaemia (EMERALD)</p> <p>Zusammenfassung</p> <p>Bewertung der pharmakodynamischen Wirkung, Sicherheit und Verträglichkeit von Patiromer bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis < 18 Jahre mit CKD und Hyperkaliämie.</p>
2	Wissenschaftlicher Hintergrund des Studiendesigns und Erläuterung der Rationalen	<p>Wissenschaftlicher Hintergrund</p> <p>Eine Hyperkaliämie ist bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen definiert als ein sK-Spiegel > 5 mEq/l. Eine Hyperkaliämie ist eine potenziell lebensbedrohliche Elektrolytstörung, die neben Muskelschwäche bis zu -lähmung aufgrund der Erregungsleitungsstörung des Herzens, Herzrhythmusstörungen und plötzlichen Tod verursachen kann.</p> <p>Eine Hyperkaliämie kann akut auftreten oder bei einer chronischen Erkrankung wie z. B. CKD, Herzinsuffizienz, Diabetes und/oder unter Therapie mit Arzneimitteln, die mit einem erhöhten Risiko für eine Hyperkaliämie assoziiert sind, wie beispielsweise RAASi, wiederkehrend oder chronisch sein.</p> <p>Der Nutzen der derzeit für die Behandlung einer Hyperkaliämie bei Kindern und Jugendlichen zur Verfügung stehenden Optionen (z. B. kaliumarme Ernährung, Diuretika, SPS, CPS) ist begrenzt und nicht alle sind spezifisch für die Behandlung einer Hyperkaliämie zugelassen bzw. untersucht. Angesichts der begrenzten Auswahl an Optionen und deren Limitationen ist der medizinische Bedarf bei Kindern und Jugendlichen für ein sicheres und verträgliches Arzneimittel hoch.</p> <p>Patiromer ist ein Kationenaustauschpolymer, das Kalium v. a. im Kolon bindet, die fäkale Kaliumausscheidung steigert, so Kalium aus dem Körper entfernt und dadurch den sK-Spiegel senkt.</p> <p>Studiendesign</p> <p>Die EMERALD-Studie umfasst zwei Behandlungsphasen: eine 14-tägige PD-/Dosisfindungsphase und eine Langzeitbehandlungsphase von bis zu 24 Wochen (5,5 Monate).</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Die von der EMERALD-Studie eingeschlossene pädiatrische Population umfasst Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis < 18 Jahren. Studienteilnehmer wurden entsprechend ihres Alters in Kohorten eingeteilt. Es wurde mit der ältesten Kohorte (12 bis < 18 Jahre) und der niedrigsten Patiromer-Dosis (4,2 g) begonnen. Aufgrund von Änderungen im PIP wurden keine Studienteilnehmer in die Kohorte der 2 bis < 6-Jährigen rekrutiert.
Methoden		
3	Probanden/Studienteilnehmer [z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, <i>sampling</i> Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting)]	<p>Einschlusskriterien</p> <p>Studienteilnehmer mussten folgende Kriterien erfüllen, um in die Studie aufgenommen zu werden:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Schriftliche Zustimmung (falls zutreffend) und nach Aufklärung schriftliche Einwilligung durch einen gesetzlich befugten Vertreter vor der Teilnahme an der Studie 2. Alter 2 bis < 18 Jahre, aber kein Wechsel der Kohorte innerhalb der 14-tägigen PD-/Dosisfindungsphase 3. Vorliegen einer CKD und einer eGFR < 90 ml/min/1,73 m² (berechnet mit Schwartz-Formel), einschließlich nieren-transplantierte Studienteilnehmer, basierend auf einer Kreatininmessung zum Screeningzeitpunkt 4. Zwei Messungen des Kaliumspiegels (Blut oder Serum) an zwei verschiedenen Tagen mit Werten von 5,1 - < 6,5 mEq/l 5. Voraussichtliche Behandlungsdauer der Hyperkaliämie ≥ 6 Monate nach Einschätzung des Prüfarztes 6. Bei Behandlung mit RAASi, Betablockern, Fludrokortison oder Diuretika sollte mind. 28 Tage vor Screening eine stabile Dosierung erreicht sein 7. Weibliche Studienteilnehmer im gebärfähigen Alter: nicht stillend, negativer Schwangerschaftstest beim Screening und wirksame Empfängnisverhütungsmethode (Start mind. einen Monat vor Einnahme von Patiromer), Zustimmung zur Empfängnisverhütung während der Studie bis einschließlich einen Monat nach der letzten Patiromer-Dosis <p>Ausschlusskriterien</p> <p>Studienteilnehmer wurden von der Studie ausgeschlossen, wenn sie eines der folgenden Kriterien erfüllten:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pseudohyperkaliämie aufgrund von Hämolyse oder ungewöhnlich hoher Zahl an Thrombozyten (> 500.000/mm³), Leukozyten (> 70.000/mm³) oder Erythrozyten (Hämatokrit > 55 %) beim Screening 2. Potenziell kaliumbedingte EKG-Veränderungen (z. B. Veränderungen die auf eine Hyper- oder Hypokaliämie hindeuten) beim Screening 3. Vorliegen einer der folgenden renalen Erkrankungen: Hämodialyse oder Peritonealdialyse, Nierenarterienstenose oder akute Nierenschädigung (definiert gemäß KDIGO 2012) oder Krankengeschichte einer akuten Niereninsuffizienz in den letzten drei Monaten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> 4. In der Krankengeschichte oder aktuell diagnostizierte schwere gastrointestinale Erkrankung oder Operation, die die Magendarmpassage des Arzneimittels beeinträchtigen könnte (z. B. schwere Schluckerkrankung, unkorrigierte Pylorusstenose, Invagination oder andere Darmobstruktion (z. B. Morbus Hirschsprung, chronische intestinale Pseudo-obstruktion, klinisch signifikante postoperative abdominale Adhäsionen) oder ein darmverkürzender chirurgischer Eingriff vor dem Screening) 5. In der Krankengeschichte oder aktuell diagnostizierte Erkrankung, die nach Ansicht des Prüfarztes das Risiko einer Aspiration von Patiromer erhöht 6. Leberenzyme AST oder ALT dreifach höher als ULN zum Screeningzeitpunkt 7. Aktuelle Krebserkrankung, Krebstherapie oder Krebserkrankung in den vergangenen zwei Jahren (Ausnahme: nicht melanozytärer Hautkrebs) 8. Herz- oder Lebertransplantierte oder voraussichtliche Notwendigkeit einer Transplantation innerhalb der Studiedauer einschließlich einer geplanten Nierentransplantation (Patienten, die derzeit auf der Warteliste für eine Nierentransplantation stehen, werden nicht ausgeschlossen, es sei denn, es gibt einen identifizierten Spender) 9. Chronischer Alkoholmissbrauch oder Drogenkonsum innerhalb eines Jahres vor dem Screening 10. Aktuelle oder vorherige Einnahme einer der folgenden Arzneimittel (einschließlich Harze) in den letzten sieben Tagen vor dem Screening: SPS, CPS, SZC oder Drospirenon 11. Einnahme eines der folgenden Arzneimittel, wenn mind. 14 Tage vor Screening keine stabile Dosis erreicht ist oder wenn eine Dosisänderung innerhalb der 14-tägigen PD-/Dosisfindungsphase zu erwarten ist: <ul style="list-style-type: none"> • Digoxin • Bronchodilatoren • Theophyllin • Heparine (einschließlich niedermolekularer Heparine) • Canagliflozin • Tacrolimus • Mycophenolat-Mofetil • Cyclosporin • Trimethoprim oder Cotrimoxazol 12. Verwendung eines Prüfpräparates für eine nicht zugelassene Indikation innerhalb von 30 Tagen vor Screening oder innerhalb von fünf Halbwertszeiten, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist 13. Bekannte Hypersensitivität gegenüber Patiromer oder eines seiner Bestandteile 14. Unfähigkeit dem Prüfplan zu folgen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>15. Vorliegen eines Krankheitszustandes, einer unkontrollierten Systemerkrankung oder einer schwerwiegenden interkurrenten Erkrankung, der oder die die Studientreue erheblich einschränken oder die Sicherheit des Studienteilnehmers gefährden oder möglicherweise die Qualität der Daten beeinträchtigen würde, wie z. B. Hyperkaliämie beim Screening, die eine Notfallbehandlung erfordert; ein kardiovaskuläres Ereignis oder ein kardiovaskulärer Eingriff innerhalb der letzten drei Monate vor dem Screening; eine hämodynamisch instabile Arrhythmie; ein Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz innerhalb der letzten drei Monate; ein schlecht eingestellter Blutdruck; ein schlecht eingestellter Diabetes mellitus oder eine häufige Insulinanpassung oder ein kürzlich erfolgter Krankenhausaufenthalt zur Behandlung einer Hyper- oder Hypoglykämie</p> <p>Studienorte</p> <p>Die Studie wurde in 37 Studienzentren in acht Ländern in Nordamerika, Europa und Afrika durchgeführt.</p> <p>Studienaufbau</p> <p>Die von der EMERALD-Studie umfasste pädiatrische Population wurde in drei Kohorten aufgeteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kohorte der 12 bis < 18-Jährigen • Kohorte der 6 bis < 12-Jährigen • Kohorte der 2 bis < 6-Jährigen <p>Die EMERALD-Studie sah einen nach Kohorten gestaffelten Studienablauf vor, beginnend mit der Kohorte der 12 bis < 18-Jährigen und der niedrigsten für diese Kohorte vorgesehenen Patiromer-Dosis.</p> <p><u>Screening</u></p> <p>Die Screeningphase umfasste bis zu sieben Tage und bis zu zwei Visiten. Voraussetzungen für die Teilnahme an der Studie war eine Hyperkaliämie mit Kaliumwerten im Bereich 5,1 - < 6,5 mEq/l, die an zwei verschiedenen Tagen im Blut oder Serum gemessen wurden. Bei Vorliegen eines kürzlich gemessenen Kaliumwertes 2 - 42 Tage vor dem Screening wurden dieser und der bei der Screeningvisite 1 lokal gemessene Kaliumwert herangezogen, um den Einschluss in die Studie zu prüfen. Lag kein kürzlich gemessener Kaliumwert vor, wurden die bei den Screeningvisiten 1 und 2 gemessenen Kaliumwerte genutzt. Die Screeningvisite 2 fand zwei bis sieben Tage nach der Screeningvisite 1 statt.</p> <p>Lag einer der beiden lokal gemessenen Kaliumwerte < 5,1 mEq/l oder > 6,5 mEq/l, war die Voraussetzung zur Teilnahme an der Studie nicht erfüllt. Mit Zustimmung des <i>Medical Monitors</i> konnte das Screening einmalig wiederholt werden.</p> <p>Bei Studienteilnehmern, die das Einschlusskriterium der Hyperkaliämie erfüllten, wurden bei Screeningvisite 1 oder 2 zusätzliche Untersuchungen zur Feststellung der Eignung zur Studienteilnahme durchgeführt. Für Studienteilnehmer, die bei Screeningvisite 1 oder 2 alle Voraussetzungen zur Teilnahme an der Studie erfüllten, sollte diese Visite in die Baselinevisite (Tag 1) umgewandelt werden.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Falls dies nicht möglich war, mussten die Studienteilnehmer am nächsten Tag wiederkommen, um die Baselinevisite abzuschließen.</p> <p>Das Screening wurde während der Studie regelmäßig pausiert, um die Aufbereitung der Daten und die Überprüfung durch das DSMC sowie die Abgabe von Empfehlungen zu ermöglichen.</p> <p>Alle Studienteilnehmer, die sich während der Unterbrechung in der Screeningphase befanden, konnten in die Studie eingeschlossen werden, sofern sie die Einschlusskriterien erfüllten.</p> <p>Behandlung</p> <p>Die Behandlungsphase umfasste eine 14-tägige PD-/Dosisfindungsphase und eine sich anschließende Langzeitbehandlung über 24 Wochen.</p> <p>Die PD-/Dosisfindungsphase umfasste insgesamt vier Visiten an Tag 1, 3, 7 und 14. Dabei wurde die Kaliumkonzentration (Blut oder Serum) sowohl lokal als auch im Zentrallabor gemessen. Die Visite an Tag 3 war nach Ermessen des Prüfarztes optional für Studienteilnehmer, deren sK-Spiegel bei der letzten Messung < 5,5 mEq/l war, und verpflichtend für Studienteilnehmer, deren sK-Spiegel ≥ 5,5 mEq/l war. Zusätzliche Laboruntersuchungen wurden gemäß des <i>Schedule of Events</i> (Anhang A des CSP) durchgeführt. Ein 12-Kanal-EKG wurde bei Studienteilnehmern bei den Visiten an Tag 3, 7 und 14 durchgeführt, wenn deren lokal gemessener sK-Spiegel bei diesen Visiten > 6 mEq/l betrug.</p> <p>Alle Studienteilnehmer, die in der PD-/Dosisfindungsphase behandelt wurden, wurden in die Langzeitbehandlungsphase eingeschlossen, die einen Zeitraum von bis zu 24 Wochen umfasste. Innerhalb der Langzeitbehandlungsphase konnten Anpassungen der Patiromer-Dosis gemäß dem Titrationsalgorithmus zu jeder der acht Visiten, beginnend mit der Visite in Woche 2 (Tag 14), vorgenommen werden. Bei jeder Visite wurde die Kaliumkonzentration sowohl lokal als auch im Zentrallabor gemessen. Ein EKG wurde bei lokal gemessenen sK-Spiegeln > 6 mmol/l und unabhängig vom sK-Spiegel bei der Visite in Woche 26 (oder bei vorzeitiger Beendigung) durchgeführt. Zusätzliche Laboruntersuchungen wurden gemäß des <i>Schedule of Events</i> (Anhang B des CSP) durchgeführt. Die Visiten in Woche 3, 10 und 22 waren optional und konnten unter folgenden Umständen ausgelassen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Visite in Woche 3: Die an Tag 14 lokal gemessene Kaliumkonzentration lag im Zielbereich (3,8 - 5,0 mEq/l) und an Tag 14 wurde keine Anpassung der Patiromer-Dosis vorgenommen. • Visite in Woche 10 und/oder in Woche 22: Sowohl die lokal als auch im Zentrallabor gemessene Kaliumkonzentration lag bei der vorherigen Visite (Woche 7 und 18) im Zielbereich (3,8 - 5,0 mEq/l).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Zwischen der letzten plannmäßigen und der geplanten Visite, die ausgelassen werden soll, durfte keine außerplanmäßige Visite stattgefunden haben. Eine Ausnahme von diesem Kriterium ist eine außerplanmäßige Visite, die ausschließlich der Wiederbeschaffung des Studienmedikamentes diente. • Bei der vorherigen Visite (Tag 14, Woche 7 bzw. Woche 18) wurde keine Anpassung der Patiromer-Dosis vorgenommen und der Prüfarzt hielt eine weitere Anpassung der Patiromer-Dosis aufgrund der bisher während der Studie gemessenen Kaliumkonzentrationen für unwahrscheinlich. • Der Prüfarzt war der Ansicht, dass keine aktuellen medizinischen Probleme vorlagen, die vor der nächsten geplanten Visite (Woche 5, 14 bzw. 26) ein Follow-up bedurften. <p>Während der Langzeitbehandlungsphase konnten bis zu zwei, nicht aufeinander folgende Visiten über den vom Sponsor zugelassenen <i>Home Care</i> Anbieter an bestimmten Studienzentren in bestimmten Ländern durchgeführt werden. Bestimmte Prozeduren innerhalb der Studie konnten bei <i>Home Care</i> Visiten ausgelassen werden. <i>Home Care</i> Visiten durften nicht unmittelbar vor oder nach den optionalen Visiten in Woche 3, 10 oder 22, die ausgelassen werden konnten, durchgeführt werden. Die Visite in Woche 26 (oder bei vorzeitiger Beendigung) durfte nicht als <i>Home Care</i> Visite, durchgeführt werden, sondern musste im Studienzentrum erfolgen.</p> <p><u>Follow-up</u></p> <p>Alle Studienteilnehmer, d. h. Studienteilnehmer, die die Langzeitbehandlungsphase abgeschlossen (d. h. an der Visite in Woche 26 teilgenommen) haben, sowie Studienteilnehmer, die die Langzeitbehandlungsphase nicht abgeschlossen haben und vor der Visite in Woche 26 aus der Studie ausgeschieden sind, gingen in die Follow-up-Phase über. Die Follow-up-Phase beinhaltet eine Visite an Tag 7 und einen Telefonanruf 14 Tage nach Ende der Behandlung mit Patiromer. Der Prüfarzt konnte veranlassen, dass der Telefonanruf in eine Visite im Studienzentrum umgewandelt wurde, wenn die bei der Follow-up-Visite an Tag 7 nach Ende der Patiromer-Behandlung gemessenen Kaliumwerte Anlass zur Sorge gegeben haben.</p> <p>In Abstimmung mit den Zulassungsbehörden (EMA und FDA) wurde die EMERALD-Studie vorzeitig beendet. Aufgrund von Änderungen im PIP wurden keine Studienteilnehmer in die Kohorte der 2 bis < 6-Jährigen rekrutiert.</p>
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	<p>Intervention</p> <p><u>Dosierung und Verabreichung</u></p> <p>Patiromer wurde einmal täglich oral in Wasser, Apfel- oder Cranberrysaft suspendiert gegeben.</p> <p><i>14-tägige PD-/Dosisfindungsphase</i></p> <p>Die Dosis von Patiromer wurde anhand des gemessenen sK-Spiegels so angepasst, dass ein sK-Spiegel zwischen 3,8 - 5,0 mEq/l erreicht und beibehalten wurde. Die verwendeten Patiromer-Dosierungen waren abhängig vom Alter.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Zur Bestimmung einer sicheren und wirksamen Dosierung wurde mit der für die Kohorte als niedrigste definierten Startdosis begonnen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kohorte der 12 bis < 18-Jährigen: 4,2 g/Tag, 8,4 g/Tag, 16,8 g/Tag • Kohorte der 6 bis < 12-Jährigen: 2 g/Tag, 4 g/Tag, 8 g/Tag • Kohorte der 2 bis < 6-Jährigen: 1 g/Tag, 2 g/Tag, 4 g/Tag <p>Die mögliche Startdosierungen von Patiromer wurden basierend auf den medianen Gewichten für Jungen und Mädchen in den jeweiligen Kohorten und unter Verwendung von Standardwachstumsdaten bestimmt.</p> <p>Die für die Kohorte der 12 bis < 18-Jährigen gewählten gewichtsbezogenen Startdosierungen orientierten sich an der Startdosis für Erwachsene (8,4 g/Tag Patiromer), der bei Erwachsenen üblicherweise verwendeten Dosis (16,8 g/Tag Patiromer) und einer Dosis unterhalb des Wirksamkeitsbereichs für Erwachsene (4,2 g/Tag Patiromer).</p> <p>Das Protokoll sah vor, dass die Startdosierungen für die Kohorten 2 bis < 6 Jahren und 6 bis < 12 Jahren auf der Grundlage der Empfehlung des DSMC nach Überprüfung der PD- und Sicherheitsdaten der älteren Kohorten geändert werden konnten.</p> <p>Eine Anpassung der Patiromer-Dosis war ab Tag 7 bei einem sK-Spiegel > 5mEq/l möglich. Eine Titration der Dosis war nicht notwendig, wenn der sK-Spiegel im Vergleich zur letzten Visite um 0,5 mEq/l gesunken war.</p> <p>Bei einem sK-Spiegel < 3,8 mEq/l durfte die Patiromer-Dosis auf eine Dosis von 0 g/Tag gesenkt werden. Falls bei der Sicherheitsbewertung an Tag 3 der sK-Spiegel \geq 5,5 mEq/l war und gleichzeitig höher lag als bei der letzten Messung, konnte die Patiromer-Dosis bereits an Tag 3 auftitriert werden. Die Sicherheitsbewertung an Tag 3 war optional für Studienteilnehmer deren sK-Spiegel bei der letzten Messung < 5,5 mEq/l und verpflichtend für Studienteilnehmer deren sK-Spiegel \geq 5,5 mEq/l war. Eine Anpassung der Dosis sollte zur nächsten geplanten Patiromer-Gabe erfolgen.</p> <p><i>Langzeitbehandlungsphase (bis zu 24 Wochen)</i></p> <p>Eine Anpassung der Patiromer-Dosis konnte bei einem sK-Spiegel > 5 mEq/l erfolgen. Eine Dosititration war nicht erforderlich, wenn der sK-Spiegel um \geq 0,5 mEq/l im Vergleich zur vorherigen Visite gesunken war. Bei einem sK-Spiegel < 3,8 mEq/l durfte die Patiromer-Dosis auf eine Dosis von 0 g/Tag gesenkt werden. Eine Anpassung der Dosis sollte zur nächsten geplanten Patiromer-Gabe erfolgen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Dosisanpassung</u></p> <p>Die Patiomer-Dosis konnte während der Visiten angepasst werden, um einen sK-Spiegel zwischen 3,8 - 5,0 mEq/l zu erreichen und beizubehalten. Folgende Dosisanpassungen waren zulässig:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kohorte der 12 bis < 18-Jährigen: Erhöhung oder Erniedrigung um 4,2 g/Tag (Maximaldosis: 25,2 g/Tag) • Kohorte der 6 bis < 12-Jährigen: Erhöhung oder Erniedrigung um 2,0 g/Tag (Maximaldosis: 14,0 g/Tag) • Kohorte der 2 bis < 6-Jährigen: Erhöhung oder Erniedrigung um 1,0 g/Tag (Maximaldosis: 7,0 g/Tag) <p>Das DSMC konnte den Titrationsalgorithmus nach Überprüfung der PD- und Sicherheitsdaten der zuvor eingeschlossenen Studienteilnehmer anpassen.</p>
5	Spezifisches Studienziel	<p>Primäres Ziel</p> <p>Bewertung der Veränderung des sK-Spiegels von Baseline bis Tag 14 nach einmal täglicher Gabe verschiedener Dosierungen von Patiomer bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis < 18 Jahren mit CKD und Hyperkaliämie</p> <p>Sekundäres Ziel</p> <p>Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Patiomer bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis < 18 Jahren mit CKD und Hyperkaliämie</p>
6	Zielkriterien (z. B. primäre- und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	<p>Primärer Endpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des sK-Spiegels von Baseline bis Tag 14 <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil Studienteilnehmer mit einem sK-Spiegel von 3,8 - 5,0 mEq/l an Tag 14 (initiale PD-/Dosisfindungsphase) • Anteil Studienteilnehmer mit einem sK-Spiegel von 3,8 - 5,0 mEq/l bei einem Besuch zu einem beliebigen Zeitpunkt bis Monat 6 (Langzeitbehandlungsphase) <p>Sicherheitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate <ul style="list-style-type: none"> ○ jegliche UE ○ UE, die in Verbindung mit dem Studienmedikament stehen ○ Gastrointestinale UE, die in Verbindung mit dem Studienmedikament stehen ○ SUE ○ SUE, die in Verbindung mit dem Studienmedikament stehen ○ Gastrointestinale SUE, die in Verbindung mit dem Studienmedikament stehen ○ UE, die zu einer Dosismodifikation*, Dosiserhöhung, Dosisreduzierung, Dosisunterbrechung mit dem Studienmedikament führen ○ UE, die zum Therapieabbruch führen ○ UE, die zum Tod führen • UE nach SOC, PT und Schweregrad

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • UE, die in Verbindung mit dem Studienmedikament stehen nach SOC und PT • UE, die zu einer Dosiserhöhung, Dosisreduzierung, Dosisunterbrechung mit dem Studienmedikament führen nach SOC und PT • UE, die zum frühen Therapieabbruch führen nach SOC und PT • SUE nach SOC, PT und Schweregrad • SUE, die in Verbindung mit dem Studienmedikament stehen nach SOC und PT • UE von besonderem Interesse (gastrointestinale Ereignisse, renale Ereignisse, allergische Reaktionen) <p>* Dosismodifikation umfasst die Dosiserhöhung, Dosisreduzierung und Dosisunterbrechung.</p> <p>Weitere Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderungen klinischer Laborwerte im Vergleich zu Baseline (Hämatologie, Serumchemie inkl. Magnesium, Calcium, Phosphat, Fluorid) • Veränderungen der Vitalparameter und des EKG im Vergleich zu Baseline
7	Fallzahlbestimmung (und falls zutreffend: Interim Analysen und Abbruchregelungen)	<p>Initial wurden zunächst pro Alters- und Dosiskohorte drei Studienteilnehmer behandelt. Nach Ermittlung einer sicheren und wirksamen Startdosis, der das DSMC zustimmen musste, sollten neun weitere Studienteilnehmer pro Kohorte die ausgewählte Startdosis erhalten. Dies ergab eine Gesamtzahl von zwölf Studienteilnehmern pro Kohorte. Wenn die erste gewählte Startdosis als sicher und wirksam eingestuft wird, beträgt die Gesamtanzahl der Studienteilnehmer aller Kohorten 36. Sofern die erste getestete Startdosis nicht als sicher und wirksam eingestuft wird, erfolgt eine Testung mit der nächsthöheren Startdosis an drei weiteren Studienteilnehmern. Wenn auch diese Startdosis nicht als sicher und wirksam eingestuft wird, wird die höchste Startdosis an drei weiteren Studienteilnehmern getestet. Wenn alle drei infrage kommenden Dosierungen pro Kohorte untersucht werden, beträgt die Gesamtanzahl Studienteilnehmern 54. Bei einer Stichprobengröße von 12 Studienteilnehmern in jeder Kohorte mit der ermittelten wirksamen und sicheren Startdosis und unter der Annahme einer Wahrscheinlichkeit von 100 %, einen Kaliumspiegel im Normalbereich zwischen 3,8 und 5,0 mEq/l zu erreichen, wurde die untere Grenze des exakten 95 %-KI für das Erreichen dieser Erfolgsrate auf 73 % berechnet.</p> <p>Interimsanalysen</p> <p>Die Daten werden in regelmäßigen Abständen von einem externen DSMC und einem internen SMC bewertet. Eine Interimsanalyse war nicht geplant.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Abbruchregeln</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studienteilnehmer und ihre gesetzlichen Vertreter konnten die Studie jederzeit auf eigenen Wunsch abbrechen. • Der Prüfarzt und/oder der <i>Medical Monitor</i> konnten nach eigenem medizinischen Ermessen die Teilnahme eines Studienteilnehmers an der Studie aufgrund von klinisch signifikanten Veränderungen eines klinischen Parameters oder Laborparameters beenden. • Alle Studienteilnehmer, die eines der folgenden Kriterien erfüllten, mussten von der Studie ausgeschlossen werden und sollten durch den Prüfarzt entsprechend der Standardbehandlung medizinisch betreut werden: <ul style="list-style-type: none"> ○ Serumspiegel von Magnesium < 1 mg/dl (< 0,41 mmol/l), bestätigt durch eine erneute Messung ○ Kaliumbedingte EKG-Veränderungen ○ Behandlungsbedingte SUE (SUE-Formular muss ausgefüllt werden) ○ Schwangerschaft (Formular für Schwangerschaft muss ausgefüllt werden) ○ Widerruf der Zustimmung durch den Studienteilnehmer (falls erforderlich) oder der Einwilligung durch einen gesetzlich befugten Vertreter • Weitere Gründe: <ul style="list-style-type: none"> ○ UE ○ Abweichungen vom Protokoll ○ Non-Compliance des Studienteilnehmers: schlechte Compliance mit der Studienbehandlung ○ Entscheidung des Prüfarztes (Abbruch der Behandlung im Interesse des Studienteilnehmers, z. B. bei notwendiger Behandlung mit einem nichterlaubten Arzneimittel) ○ Lost to Follow-up ○ Beginn einer Dialysebehandlung im Laufe der Studie, in der Folge ist keine zusätzliche Behandlung mit Patiromer erforderlich • Bei Abbruch der Studie aus anderen Gründen als den hier gelisteten, muss der Prüfarzt den Grund detailliert angeben. <p>Kriterien zum Absetzen der Patiromer-Dosis</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei Auftreten derselben schweren gastrointestinalen UE bei zwei Studienteilnehmern, die nach Ansicht des Prüfarztes und des SMC in Zusammenhang mit Patiromer standen, sollte das DSMC konsultiert werden, um die verfügbaren Daten zur Sicherheit zu prüfen und entweder die Genehmigung zum Fortsetzen der Patiromer-Einnahme für alle Studienteilnehmer oder Empfehlungen zur Änderung der Startdosis und/oder Titrationsalgorithmen innerhalb der Kohorte und in der Folge auch bei jüngeren Kohorten zu geben.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Bei Auftreten von medizinisch ähnlichen unerwarteten SUE bei zwei Studienteilnehmern, die nach Ansicht des Prüfarztes und des SMC in Zusammenhang mit Patiromer standen, sollte das DSMC konsultiert werden, um die verfügbaren Daten zur Sicherheit zu prüfen und entweder die Genehmigung zum Fortsetzen der Patiromer-Einnahme für alle Studienteilnehmer oder Empfehlungen zur Änderung der Startdosis und/oder Titrationsalgorithmen innerhalb der Kohorte und in der Folge auch bei jüngeren Kohorten zu geben. • Bei Auftreten eines unerwarteten SUE bei einem Studienteilnehmer, das nachweislich mit Patiromer im Zusammenhang steht, durften keine weiteren Studienteilnehmer in derselben Kohorte mit der Patiromer-Dosis starten oder deren Dosis zu der Patiromer-Dosis hochtitriert werden, bei der der Verdacht auf ein unerwartetes SUE auftrat. <p>Bei Studienteilnehmern, bei denen ein unerwartetes arzneimittelbedingtes UE oder SUE auftrat, das zum Widerruf führte, überprüfte das SMC das Ereignis und benachrichtigte das DSMC ad hoc.</p>
8	<p>Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung)</p> <p>Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)</p>	<p>Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine einarmige, offene Phase II-Studie. Alle Studienteilnehmer wurden mit Patiromer, entsprechend ihrer Zuordnung in die Kohorten, behandelt. Bei der Baselinevisite wies das IWRS allen Studienteilnehmern, die die Einschlusskriterien erfüllten, ihre Patiromer-Startdosis zu.</p>
9	Verblindung	<p>Es handelt sich um eine einarmige, offene Phase II-Studie. Alle Studienteilnehmer wurden mit der Prüfsubstanz Patiromer behandelt.</p>
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	<p>Kleinste Analyseeinheit</p> <p>Studienteilnehmer</p>
11	Statistische Methoden zur Bewertung der Zielkriterien	<p>Studienpopulation</p> <p>Die Analyse der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte erfolgte in der EMERALD-Studie auf Basis der <i>Safety</i>-Population, die in der EMERALD-Studie identisch mit der <i>Efficacy</i>-Population ist. Die <i>Efficacy</i>- bzw. <i>Safety</i>-Population umfasst alle Studienteilnehmer, die mind. eine Dosis Patiromer eingenommen haben.</p> <p>Primäre und sekundäre Zielkriterien</p> <p>Für die deskriptive Darstellung der kontinuierlichen Analysen wurden folgende statistischen Maße verwendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • N, n, n_{visite}, MW, SD, SE, Median, Q1, Q3, Min, Max <p>Für die deskriptive Darstellung der binären Analysen wurden folgende statistischen Maße verwendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • N, n, n_{visite}, Anteil Studienteilnehmer mit Ereignis (%), 95 %-KI

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Sicherheit</p> <p>Für die deskriptive Darstellung der Analysen zu UE wurden folgende statistischen Maße verwendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • N, n, Anteil Studienteilnehmer mit Ereignis (%) • Bei fehlenden Angaben zu UE werden folgende Imputationsregeln angewandt: <ul style="list-style-type: none"> ○ Ein UE, dessen Beginn mit dem Datum der ersten Verabreichung übereinstimmt wird als behandlungsbedingt betrachtet, es sei denn, es gibt Evidenz, die dagegen spricht. ○ Ein UE mit fehlendem Schweregrad wird dem höchsten Schweregrad zugeordnet, der bei dem Studienteilnehmer unter allen Ereignissen mit demselben PT beobachtet wurde. Wenn es keine anderen UE mit demselben PT gibt, wird das UE als schwerwiegend gezählt. ○ Einem UE, für das der Zusammenhang zum Studienmedikament fehlt, wird ein möglicher Zusammenhang zugeordnet. <p>Weitere Kriterien</p> <p>Für die deskriptive Darstellung der Analysen zu klinischen Labor- und Vitalparametern wurden folgende statistischen Maße verwendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • N, n, n_{visite}, MW, SD, SE, Median, Q1, Q3, Min, Max <p>Subgruppenanalysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht (männlich vs. weiblich) • Alter (12 - < 18 vs. 6 - < 12 vs. 2 - < 6 Jahre) • Abstammung (kaukasisch vs. nicht kaukasisch)
12	Studienteilnehmerfluss (inklusive Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle)	<p>Screening</p> <p>N = 34</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eingeschlossene Studienteilnehmer: N = 23 <ul style="list-style-type: none"> ○ Kohorte der 12 bis < 18-Jährigen: N = 14 ○ Kohorte der 6 bis < 12-Jährigen: N = 9 ○ Kohorte der 2 bis < 6-Jährigen: N = 0* • Studienteilnehmer, bei denen das erste Screening scheiterte** (N = 13) <ul style="list-style-type: none"> ○ Erneut gescreente und behandelte Studienteilnehmer (N = 2) ○ Erneut gescreente und ausgeschlossene Studienteilnehmer (N = 2) • Ausschlossene Studienteilnehmer: n = 11 <ul style="list-style-type: none"> ○ Nichterfüllen der Ein- und/oder Ausschlusskriterien (N = 11)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>PD-/Dosisfindungsphase N = 23</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beenden der PD-/Dosisfindungsphase: N = 23 <ul style="list-style-type: none"> ○ Kohorte der 12 bis < 18-Jährigen: N = 14 ○ Kohorte der 6 bis < 12-Jährigen: N = 9 ○ Kohorte der 2 bis < 6-Jährigen: N = 0* <p>Langzeitbehandlungsphase N = 23</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beenden der Langzeitbehandlungsphase: N = 21 <ul style="list-style-type: none"> ○ Kohorte der 12 bis < 18-Jährigen: N = 12 ○ Kohorte der 6 bis < 12-Jährigen: N = 9 ○ Kohorte der 2 bis < 6-Jährigen: N = 0* • Studienabbruch: <ul style="list-style-type: none"> ○ Widerruf der Einwilligung durch den Studienteilnehmer (Kohorte der 12 bis < 18-Jährigen): N = 2 <p>Follow-up N = 23</p> <p>*In Abstimmung mit den Zulassungsbehörden (EMA und FDA) wurde die EMERALD-Studie vorzeitig beendet. Es wurden keine Studienteilnehmer in die Kohorte der 2 bis < 6-Jährigen rekrutiert.</p> <p>**Vier Studienteilnehmer scheiterten beim ersten Screening und wurden erneut untersucht. Von diesen wurden zwei erfolgreich eingeschrieben und nicht als Screeningfehlversuche gezählt. Die anderen zwei Studienteilnehmer scheiterten auch beim Re-Screening.</p>
13	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Studienteilnehmer und der (Nach-) Beobachtung	Die erste Visite des ersten Studienteilnehmers war am 06. Juli 2017 und die letzte Visite des letzten Studienteilnehmers am 30. April 2021. Die EMERALD-Studie wurde in Abstimmung mit den Zulassungsbehörden (EMA und FDA) am 13. Mai 2022 vorzeitig beendet. Der Database Lock erfolgte am 08. Juni 2022.
14	Studienteilnehmercharakteristika zu Studienbeginn (<i>Baseline</i> Charakteristika)	Die demographischen und klinischen Patientencharakteristika sind in Tabelle 4-37 und Tabelle 4-38 dargestellt.
	Äquivalenz der Gruppen bei <i>Baseline</i> und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei <i>Baseline</i>	Da es sich um eine einarmige, offene Phase II-Studie handelt, erhielten alle Studienteilnehmer Patiromer.
16	Anzahl der ausgewerteten Probanden/Studienteilnehmer	<p>Kohorte der 12 bis < 18-Jährigen*: 14 Studienteilnehmer (geplant: mind. 12 Studienteilnehmer)</p> <p>Kohorte der 6 bis < 12-Jährigen: 9 Studienteilnehmer (geplant: mind. 12 Studienteilnehmer)</p> <p>Kohorte der 2 bis < 6-Jährigen**: 0 Studienteilnehmer (geplant: mind. 12 Studienteilnehmer)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>*Zwei Studienteilnehmer haben ihre Einwilligung widerrufen und die Studie vor Abschluss der Langzeitbehandlungsphase beendet. Sie sind entsprechend in die 14-tägige Follow-up-Phase übergegangen.</p> <p>**In Abstimmung mit den Zulassungsbehörden (EMA und FDA) wurde die EMERALD-Studie vorzeitig beendet. Aufgrund von Änderungen im PIP wurden keine Studienteilnehmer in die Kohorte der 2 bis < 6-Jährigen rekrutiert</p>
17	Zusammenfassung Ergebnisse und Schätzmethoden	siehe Abschnitt 4.1 und 4.2.5.2
18	Zusätzliche Analysen	siehe Abschnitt 4.3.2.3.3
19	Zusammenfassung unerwünschte Ereignisse	siehe Abschnitt 4.3.2.3.3
Diskussion		
20	Interpretation der Ergebnisse (z. B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	Eine detaillierte Interpretation der Ergebnisse wird in Abschnitt 13 des CSR dargestellt.
21	Generalisierbarkeit (z. B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)	<p>Die eingeschlossenen Studienteilnehmer sind repräsentativ für pädiatrische Patienten im Alter von 6 bis < 18 Jahre mit einer Hyperkaliämie aufgrund einer CKD und die erhobenen Daten ausreichend zur Bewertung der pharmakodynamischen Wirkung, Sicherheit und Verträglichkeit von Patiromer in diesem Patientenkollektiv.</p> <p>Complianceraten</p> <p><u>Dosiscompliance</u></p> <p><i>PD-/Dosisfindungsphase</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kohorte der 12 bis < 18-Jährigen: <ul style="list-style-type: none"> ○ MW (SD): 100,0 % (0,000) ○ Median (Min; Max): 100,0 % (100,0 %; 100,0%) • Kohorte der 6 bis < 12-Jährigen: <ul style="list-style-type: none"> ○ MW (SD): 99,10 % (2,022) ○ Median (Min; Max): 100,0 % (91,9 %; 100,0 %) • Gesamt: <ul style="list-style-type: none"> ○ MW (SD): 99,65 % (1,691) ○ Median (Min; Max): 100,0 % (91,9 %; 100,0 %) <p><i>Langzeitbehandlungsphase</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kohorte der 12 bis < 18-Jährigen: <ul style="list-style-type: none"> ○ MW (SD): 96,98 % (3,622) ○ Median (Min; Max): 97,97 % (89,7 %; 100,7 %) • Kohorte der 6 bis < 12-Jährigen: <ul style="list-style-type: none"> ○ MW (SD): 99,09 % (1,533) ○ Median (Min; Max): 99,81 % (95,9 %; 100,3 %) • Gesamt: <ul style="list-style-type: none"> ○ MW (SD): 97,80 % (3,117) ○ Median (Min; Max): 99,33 % (89,7 %; 100,7 %)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Dosiscompliance ist der Quotient aus der Gesamtdosis der Studienmedikation, die ein Studienteilnehmer eingenommen hat, und der verschriebenen Gesamtdosis während des Behandlungszeitraumes, multipliziert mit 100.
22	Bewertung der Evidenz	Aufgrund des einarmigen, offenen Studiendesigns ist die EMERALD-Studie dem Evidenzlevel IV zuzuordnen.
<p>a: nach TREND 2004 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert Quellen: (10, 24, 25)</p>		

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

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

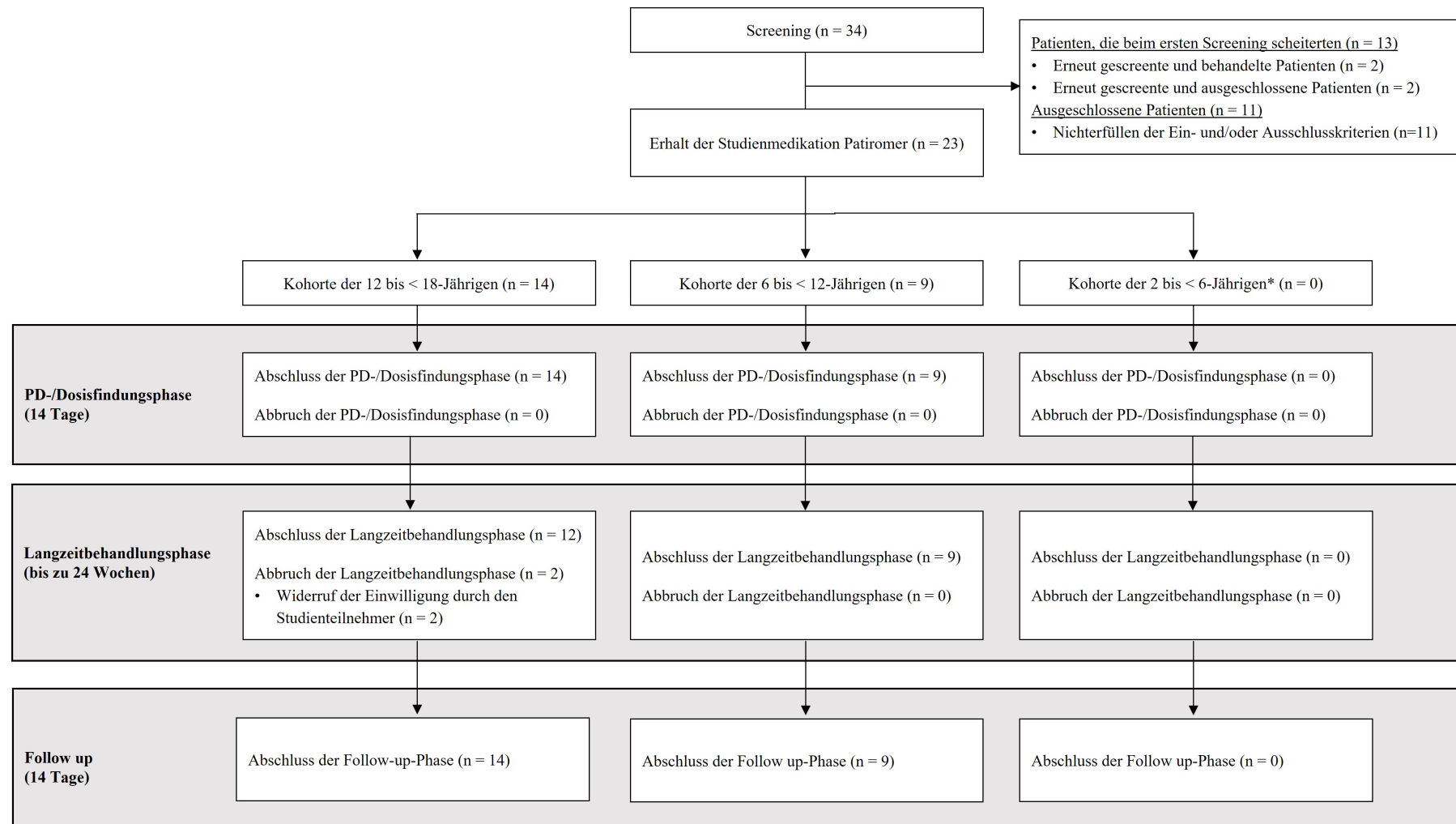


Abbildung 4-4: Patientenfluss der EMERALD-Studie

* Es wurden keine Studienteilnehmer in die Kohorte der 2 bis < 6-Jährigen aufgrund der Änderungen im PIP rekrutiert.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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.

Bei der vorliegenden EMERALD-Studie handelt es sich um eine einarmige, offene Phase II-Studie. Aufgrund des vorliegenden Studiendesigns wird von einem hohen Verzerrungspotenzial sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene ausgegangen, sodass auf eine detaillierte Beschreibung des Verzerrungspotenzials verzichtet wird.

Tabelle 4-53 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel

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:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

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

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
