

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Aliskiren/Amlodipin (Rasilamlo[®])

Novartis Pharma GmbH

Modul 4 A

Essenzielle Hypertonie

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 11.11.2011

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis	9
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	11
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	12
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	26
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	26
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	27
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	28
4.2.3.4 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.....	36
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	38
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	39
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	41
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	43
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	44
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	44
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	44
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	51
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern	54
4.3.1.1.4 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.....	58
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	58
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	66
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	67
4.3.1.3.1 Blutdrucksenkung – RCT.....	67
4.3.1.3.2 Blutdrucknormalisierung – RCT.....	73
4.3.1.3.3 24-h-Blutdruck – RCT	77
4.3.1.3.4 Unerwünschte Ereignisse – RCT	82
4.3.1.3.5 Subgruppenanalysen – RCT.....	89
4.3.1.3.5.1 Blutdrucksenkung – Subgruppenanalysen aus RCT	90

4.3.1.3.5.2	Blutdrucknormalisierung – Subgruppenanalysen aus RCT.....	96
4.3.1.3.6	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	98
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	100
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	100
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	100
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	100
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	101
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	101
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	103
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	104
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	104
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	104
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	105
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	105
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	106
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	106
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	106
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	107
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	107
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	109
4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	109
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	111
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulation	111
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	122
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	123
4.3.2.3.3.1	Compliance/Adhärenz – weitere Untersuchungen	123
4.3.2.3.3.2	Persistenz – weitere Untersuchungen	130
4.3.2.3.3.3	Kosten – weitere Untersuchungen	132
4.3.2.3.3.4	Blutdrucknormalisierung – weitere Untersuchungen	134
4.3.2.3.3.5	Kardiovaskuläre/zerebrovaskuläre Ereignisse in weiteren Untersuchungen	135
4.3.2.3.3.6	Sicherheitsrelevante Ereignisse – weitere Untersuchungen	136
4.3.2.3.3.7	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	137
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	137
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	139
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	139
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	144
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	147
4.4.4	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens....	147
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	148

4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	148
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	148
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	149
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	149
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	152
4.7	Referenzliste.....	152
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		162
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		181
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund		184
Anhang 4-D : Liste der abgebrochenen Studien		185
Anhang 4-E : Liste der laufenden Studien.....		186
Anhang 4-F : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT.....		187
Anhang 4-G : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		262
Anhang 4-H : Methodik der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....		534
Anhang 4-I : Methodik der eingeschlossenen Studien – Meta-Analysen.....		619

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Subgruppenanalysen aus RCT zu Aliskiren/Amlodipin in freier oder fixer Kombination für patientenrelevante Endpunkte	41
Tabelle 4-2: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	45
Tabelle 4-3: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
Tabelle 4-4: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Nutzen)	55
Tabelle 4-5: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
Tabelle 4-6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
Tabelle 4-7: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-9: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
Tabelle 4-10: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
Tabelle 4-11: Operationalisierung von „Mittlere Blutdrucksenkung zwischen Ausgangs- und Abschlussvisite“	68
Tabelle 4-12: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mittlere Blutdrucksenkung zwischen Ausgangs- und Abschlussvisite“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	69
Tabelle 4-13: Ergebnisse für „Mittlere Blutdrucksenkung zwischen Ausgangs- und Abschlussvisite“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
Tabelle 4-14: Operationalisierung von „Anteil der Patienten mit Blutdrucknormalisierung an der Abschlussvisite“	73
Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Anteil der Patienten mit Blutdrucknormalisierung an der Abschlussvisite“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
Tabelle 4-16: Ergebnisse für „Anteil der Patienten mit Blutdrucknormalisierung an der Abschlussvisite“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
Tabelle 4-17: Operationalisierung von „Veränderung des 24-h-Blutdruck zwischen Ausgangs- und Abschlussvisite“	77
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Veränderung des 24-h-Blutdruck zwischen Ausgangs- und Abschlussvisite“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77

Tabelle 4-19: Ergebnisse für „Veränderung des 24-h-Blutdruck zwischen Ausgangs- und Abschlussvisite“ aus RCT SPA100A2305 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
Tabelle 4-20: Ergebnisse für „Veränderung des 24-h-Blutdruck zwischen Ausgangs- und Abschlussvisite“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Tabelle 4-21: Operationalisierung von „Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen während der Studie“	82
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen während der Studie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
Tabelle 4-23: Ergebnisse für „Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen während der Studie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Tabelle 4-24: Operationalisierung von „Mittlere Blutdrucksenkung zwischen Ausgangs- und Abschlussvisite“	90
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mittlere Blutdrucksenkung zwischen Ausgangs- und Abschlussvisite“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	91
Tabelle 4-26: Ergebnisse für „Mittlere Blutdrucksenkung zwischen Ausgangs- und Abschlussvisite“ – Subgruppenanalyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Tabelle 4-27: Operationalisierung von „Anteil der Patienten mit Blutdrucknormalisierung an der Abschlussvisite“	96
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mittlere Blutdrucksenkung zwischen Ausgangs- und Abschlussvisite“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	96
Tabelle 4-29: Ergebnisse für „Anteil der Patienten mit Blutdrucknormalisierung an der Abschlussvisite“ – Subgruppenanalyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	97
Tabelle 4-30: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	101
Tabelle 4-31: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	101
Tabelle 4-32: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	102
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	102
Tabelle 4-34: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	103
Tabelle 4-35: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	105
Tabelle 4-36: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	105
Tabelle 4-37: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	106
Tabelle 4-38: Studienpool – weitere Untersuchungen – fixe Kombinationen versus freie Kombinationen mit denselben Wirkstoffen bei essenzieller Hypertonie.....	110
Tabelle 4-39: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen..	112
Tabelle 4-40: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen	115

Tabelle 4-41: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen.....	116
Tabelle 4-42: Studienbewertung anhand ISPOR	119
Tabelle 4-43: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	122
Tabelle 4-44: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	123
Tabelle 4-45: Operationalisierung von Compliance/Adhärenz.....	124
Tabelle 4-46: Ergebnisse für Compliance/Adhärenz aus weiteren Untersuchungen	126
Tabelle 4-47: Ergebnisse für Compliance/Adhärenz aus Meta-Analysen	127
Tabelle 4-48: Operationalisierung von Persistenz	130
Tabelle 4-49: Ergebnisse für Persistenz aus weiteren Untersuchungen.....	131
Tabelle 4-50: Ergebnisse für Persistenz aus Meta-Analysen	132
Tabelle 4-51: Operationalisierung von Kosten	132
Tabelle 4-52: Ergebnisse für Kosten aus weiteren Untersuchungen.....	133
Tabelle 4-53: Operationalisierung von Blutdrucknormalisierung	134
Tabelle 4-54: Ergebnisse für Blutdrucknormalisierung aus weiteren Untersuchungen.....	134
Tabelle 4-55: Ergebnisse für Blutdrucknormalisierung aus Meta-Analysen	135
Tabelle 4-56: Operationalisierung von kardiovaskulären/zerebrovaskulären Ereignissen aus weitere Untersuchungen.....	135
Tabelle 4-57: Ergebnisse für kardiovaskuläre/zerebrovaskuläre Ereignisse aus weiteren Untersuchungen.....	136
Tabelle 4-58: Operationalisierung von Sicherheitsrelevante Ereignissen.....	136
Tabelle 4-59: Ergebnisse für Sicherheitsrelevante Ereignisse aus weiteren Untersuchungen.....	137
Tabelle 4-60: Ergebnisse für Sicherheitsrelevante Ereignisse aus Meta-Analysen	137
Tabelle 4-61: Studiendesign, Evidenzstufe, Qualität, Validität der Endpunkte in den vorgelegten Studien für Nachweis des Nutzens bzw. Zusatznutzens	140
Tabelle 4-62: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	147
Tabelle 4-63: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens	148
Tabelle 4-64 (Anhang): Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien aus der bibliographischen Literaturrecherche	184
Tabelle 4-65 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel	185
Tabelle 4-66 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel.....	186
Tabelle 4-67 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> ...	188
Tabelle 4-68 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SPA100A2303	189

Tabelle 4-69 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SPA100A2304.....	197
Tabelle 4-70 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SPA100A2305.....	206
Tabelle 4-71 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SPA100A2306.....	217
Tabelle 4-72 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SPA100A2307.....	226
Tabelle 4-73 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SPA100AUS01.....	238
Tabelle 4-74 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SPP100A2305.....	251
Tabelle 4-75 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für RCT.....	263
Tabelle 4-76 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für weitere Untersuchungen.....	373

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	53
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach fixen versus freien Kombinationen mit denselben Wirkstoffen bei essenzieller Hypertonie	108
Abbildung 3: Meta-Analyse für Compliance/Adhärenz aus weiteren Untersuchungen; fixe versus freie Antihypertensiva-Kombinationen (Gupta et al.)	128
Abbildung 4: Meta-Analyse für Compliance/Adhärenz aus weiteren Untersuchungen; fixe versus freie Antihypertensiva-Kombinationen (Bangalore et al.).....	129
Abbildung 5: Assoziation einer besseren Compliance bei Antihypertensiva mit vermindertem Hospitalisierungsrisiko	146
Abbildung 6: Assoziation zwischen Compliance und Outcomes bei hypertensiven Patienten mit Diabetes mellitus.....	146

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABDM	Ambulante Blutdruckmessung (über 24 Stunden)
ACCELERATE	Aliskiren and the Calcium Channel Blocker Amlodipine combination as an initial treatment strategy for hypertension
ACE (I)	Angiotensin Converting Enzym (Inhibitor)
ACP	American College of Physicians
ALLMARK	Aliskiren or Losartan Effects on bioMARKers of Myocardial Remodeling
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
APOLLO	Aliskiren Prevention Of Later Life Outcomes
ARB	Angiotensin-Rezeptorblocker
BD	Blutdruck
BMI	Body Mass Index
BV	Bioverfügbarkeit
CCB	Calciumkanalblocker
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
d	Tag
DBD	Diastolischer Blutdruck
EBM	Evidence-Based Medicine
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EMBASE	Excerpta Medica Database
ESC	European Society of Cardiology
ESH	European Society of Hypertension
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
h	Stunde
HR	Hazard Ratio
HCT	Hydrochlorothiazid
HTA	Health Technology Assessment
ICH	International Conference on Harmonization

Abkürzung	Bedeutung
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
ISPOR	International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
M	Mittelwert
MPR	Medication Possession Ratio
n. b.	nicht berichtet
n. d.	nicht durchgeführt
NDC	Novartis Data Center
NHS	National Health Service
OR	Odds Ratio
PRA	Plasma Renin Activity
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Risk Ratio
SAH100	Aliskiren/Amlodipin/Hydrochlorothiazid
SBD	Systolischer Blutdruck
SD	Standard Deviation
SE	Standard Error
SGB	Sozialgesetzbuch
SPA100	Aliskiren/Amlodipin
SPP100	Aliskiren
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
WHO	World Health Organization

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.

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden (Abschnitt 4.3), solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, müssen jedoch vorgelegt werden. Zu diesem Zweck enthält die Dokumentvorlage den Abschnitt 4.4.4, der ausschließlich in Dossiers für die oben genannten Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens bearbeitet werden soll. In diesem Abschnitt sind Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich der begründenden Nachweise vorzulegen. Weitere Abschnitte von Modul 4 können dabei nach Bedarf bearbeitet werden.

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

Bewertung des Nutzens von Rasilamlo:

Der medizinische **Nutzen** von Rasilamlo wurde in randomisierten kontrollierten Studien sowie in den randomisierten kontrollierten und offenen Langzeitstudien belegt, die Teil des Zulassungsdossiers sind. Die entsprechende Fragestellung lautete:

„Ist Rasilamlo (freie und fixe Kombination von Aliskiren und Amlodipin) bei Patienten mit essenzieller Hypertonie, deren Blutdruck unter Monotherapie mit den Einzelkomponenten nicht ausreichend gesenkt werden konnte, im Hinblick auf die Blutdrucksenkung der Behandlung mit den **Einzelkomponenten** bzw. **Placebo** überlegen?“

Bewertung des Zusatznutzens von Rasilamlo:

Der medizinische **Zusatznutzen** leitet sich aus den Vorteilen ab, die auf die Formulierung als fixe Kombination zurückzuführen sind. Für die Bewertung des Zusatznutzens wäre sensu stricto für Rasilamlo eine Patientenpopulation zu wählen, die auf non-responder der jeweiligen antihypertensiven Monotherapie (Aliskiren oder Amlodipin) beschränkt ist und in der Folge mit der Kombination behandelt wird. Mit Ausnahme von Bioverfügbarkeitsuntersuchungen wurde jedoch bisher keine Studie zum direkten Vergleich von Rasilamlo (als fixe Kombination) mit der freien Kombination von Aliskiren und Amlodipin durchgeführt.

Ausweislich einer Literaturrecherche liegen keine Studien vor, die aufgrund der non-response hinsichtlich einer Monotherapie einen Wechsel auf eine Kombinationstherapie vorsahen und nach dem Wechsel eine freie mit der jeweiligen fixen Kombination verglichen. Deshalb wurde die Fragestellung hinsichtlich der herangezogenen Patientenpopulation erweitert. Zahlreiche Publikationen von retrospektiven Datenbankanalysen sowie darauf aufbauende Meta-Analysen liegen vor, in denen die Vorteile einer fixen gegenüber einer freien Kombination – in verschiedenen Anwendungsgebieten einschließlich essenzieller Hypertonie – belegt wurden. In diesem Zusammenhang ist hervorzuheben, dass Compliance/Adhärenz von wesentlicher Bedeutung für den Therapieerfolg von Hypertonikern ist. Für die Erfassung dieser Parameter sind, wie Halpern et al. (2006) darlegten, prospektive Studien wegen ihres Verzerrungspotenzials weniger geeignet als retrospektive Studien (1). Somit werden zur Beantwortung der Fragestellung Daten aus retrospektiven Datenbankanalysen, in denen jeweils eine Fixkombination zweier Antihypertensiva mit der freien Kombination der entsprechenden Präparate hinsichtlich ihrer Auswirkung auf die Compliance/Adhärenz, Persistenz, Wirksamkeit, Ereignisraten, Kosten, Verträglichkeit verglichen werden, herangezogen.

Die entsprechende Fragestellung zur Bewertung des Zusatznutzens von Rasilamlo lautet:

„Hat Rasilamlo (fixe Kombination von Aliskiren und Amlodipin) bzw. haben ersatzweise Antihypertensiva in **fixer Kombination** bei Patienten mit essenzieller Hypertonie im Vergleich zu denselben Medikamenten in **freier Kombination** Vorteile hinsichtlich verschiedener Outcomes (Compliance/Adhärenz, Persistenz, Wirksamkeit, Ereignisraten, Kosten, Verträglichkeit)?“

Datenquellen

Bewertung des Nutzens: Zulassungsstudien des pharmazeutischen Herstellers zu Rasilamlo.

Bewertung des Zusatznutzens: Systematische Literaturrecherche zu Studien in MEDLINE, EMBASE, EBM Reviews (Cochrane Database of Systematic Reviews, ACP Journal Club, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Methodology Register, Health Technology Assessment, NHS Economic Evaluation Database) sowie in Studienregistern (Clinicaltrials.gov, Clinicalstudyresults.gov, International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, WHO Studienregister)).

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	Nutzen: Erwachsene Patienten mit essenzieller Hypertonie (deren Blutdruck mit Aliskiren oder Amlodipin nicht ausreichend kontrolliert werden kann) Zusatznutzen: Erwachsene Patienten mit Hypertonie	Studie bei Patienten mit sekundärer Hypertonie (Bluthochdruck mit bekannter organischer Ursache), pädiatrische Patienten, Studien mit Schwangeren
Intervention	Nutzen: Rasilamlo bzw. Aliskiren und Amlodipin Kombinationstherapie (entweder als Kombinationspräparat oder als zwei einzelne Substanzen) Zusatznutzen: Intervention und Kontrolle: jeweils blutdrucksenkende Behandlung mit einer Kombinationstherapie aus zugelassenen und erhältlichen Wirkstoffen folgender Klassen: Diuretika, Beta-Blocker, ACE-Hemmer, Kalziumantagonisten, Angiotensinrezeptorantagonisten und Aliskiren (mit gleichen Wirkstoffgruppen bzw. Wirkstoffen in Interventions- und Kontrollgruppe).	Andere Interventionen und Kombinationen als die links genannten
Vergleichstherapie	Nutzen: Aliskiren oder Amlodipin Monotherapie oder Placebo Zusatznutzen: Fixe Kombinationen (d.h. 2 Wirkstoffe in einer Tablette) oder freie Kombinationen (d.h. gleichzeitige Gabe von Wirkstoffen in 2 Tabletten)	Andere Vergleichstherapien als die links genannten
Studientyp	Nutzen: Randomisierte kontrollierte Studie (RCT) mit $n \geq 100$ Patienten pro Behandlungsarm Zusatznutzen: nicht-randomisierte Beobachtungsstudie oder retrospektive Kohorte (Datenbankanalyse)	Andere Studientypen als die links genannten bzw. retrospektive Datenbankanalysen mit zusätzlichen Faktoren, die das Verzerrungspotenzial ungünstig beeinflussen (z.B. ergebnisbesteuerte Berichterstattung)

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Studiendauer	Mindestbeobachtungszeit 8 Wochen	Studien von kürzerer Dauer, da der volle blutdrucksenkende Effekt in kürzeren Studien möglicherweise nicht gezeigt wird
Endpunkte	Nutzen: Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Blutdrucksenkung, unerwünschte Ereignisse Zusatznutzen: Compliance, Persistenz, Adhärenz, Blutdrucksenkung, Kosten	Studien, ohne einen der unter Einschlusskriterien genannten Endpunkte
Anforderung an Publikation	Publikationssprache Deutsch oder Englisch	Abstractpublikationen ohne Volltext (einschließlich Studienbericht), Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation

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

Bewertung des Nutzens von Rasilamlo:

Für die Zulassung von Rasilamlo wurden überwiegend RCT vorgelegt, die hohe methodische Standards erfüllen. Aus der Bewertung dieser Studien hinsichtlich Qualitätskriterien (siehe CONSORT-Checkliste im Anhang 4-F und Bewertungsbögen hinsichtlich des Verzerrungspotenzials der Studien im Anhang 4-G) ergibt sich diese Qualitätseinschätzung.

Bewertung des Zusatznutzens von Rasilamlo:

Alle durch die systematische Literaturrecherche identifizierten Studien wurden hinsichtlich ihres Verzerrungspotenzials bewertet. Es lagen fast ausschließlich retrospektive Kohortenstudien vor, die prinzipiell ein mittleres oder hohes Verzerrungspotenzial haben. Dies gilt jedoch nicht für die Erhebung der Endpunkte Compliance bzw. Adhärenz, für die diese Studien (entsprechend Halpern et al. (1)) ein niedrigeres Verzerrungspotenzial als prospektive Studien aufweisen (ausgefüllte Bewertungsbögen befinden sich in Anhang 4-G): Die Qualität der retrospektiven Datenbankanalysen wurde anhand der ISPOR-Checkliste (2) bewertet, da diese speziell zur Beurteilung retrospektiver Datenbankanalysen mit den Endpunkten Compliance/Adhärenz und Persistenz entwickelt wurde. In die Bewertung wurden alle Arbeiten eingeschlossen, zu denen eine Vollpublikation vorlag. Retrospektive Datenbankanalysen, bei denen der Verdacht auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nahelag oder sonstige das Verzerrungspotenzial ungünstig beeinflussende Faktoren vorlagen, wurden aus der Bewertung ausgeschlossen.

Somit wurden zur Bewertung dieses Studientyps andere Maßstäbe herangezogen als zur Bewertung von RCTs. Deswegen wurde anstelle der CONSORT-Checkliste die ISPOR-Checkliste herangezogen. Die vollständig ausgefüllten ISPOR-Listen sind für jede berücksichtigte Studie in Anhang 4-H in diesem Modul hinterlegt. Zusätzlich wurden die Bewertungsbögen zum Verzerrungspotenzial ausgefüllt und in Anhang 4-G hinterlegt. Eingeschlossene Meta-Analysen wurden anhand der PRISMA-Checkliste (3) qualitativ bewertet (siehe Anhang 4-I). Für Meta-Analysen wurden keine weiteren Bewertungsbögen ausgefüllt, da die Prüfung des Verzerrungspotenzials (Bias/ Heterogenität) in der Methodik der Meta-Analysen enthalten ist (siehe Abschnitt 4.2.5.3).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Medizinischer Nutzen von Rasilamlo:

Über verschiedene Studien hinweg fand sich eine starke zusätzliche blutdrucksenkende Wirkung mit der Kombination im Vergleich zur Monotherapie mit Aliskiren bzw. Amlodipin.

- Eine Einordnung des blutdrucksenkenden Effekts im Vergleich zu Placebo ermöglicht die faktorielle, 9-armige Studie SPA100A2305 (Initialtherapie). Hier fand sich in den Kombinationsgruppen im Vergleich zu Placebo bzw. den Monotherapiegruppen eine stärkere Senkung des SBD/DBD bereits nach 1 Woche, mit einem maximalen Effekt nach 4 Wochen. In den Kombinationsgruppen wurden Effekte von SBD/DBD $-20,6 (\pm 1,1)$ Standardfehler/ $-14,0 (\pm 0,7)$ mmHg unter Aliskiren/Amlodipin 150/5 mg bis hin zu $-23,2 (\pm 1,0)$ / $-16,5 (\pm 0,7)$ mmHg unter Aliskiren/Amlodipin 300/10 mg berichtet. Alle Rasilamlo-Kombinationen waren den Einzelkomponenten hinsichtlich der Blutdrucknormalisierung am Endpunkt statistisch überlegen. Die höchste Normalisierungsrate (68,3 %) wurde unter Rasilamlo 300/10 mg beobachtet.
- In der sequentiellen (add-on) Therapie zeigten die beiden Studien SPA100A2303 und SPA100A2304, dass die Gabe von Rasilamlo bei Patienten wirksam ist, die unter der jeweiligen Monotherapie das Blutdruckziel verfehlten. Unter Rasilamlo erreichten in SPA100A2303 doppelt so viele Patienten dieses Ziel (65,5 % unter Rasilamlo 300/10 verglichen mit 31,5 % unter Aliskiren 300 mg). Auch die Studie SPP100A2305 zeigte, dass Aliskiren und Amlodipin in der freien Kombination der Monotherapie mit Amlodipin oder Aliskiren überlegen sind.
- In der Studie SPA100A2307 (ACCELERATE) wurde unter sequentieller Therapie bzw. Initialtherapie mit Rasilamlo das Blutdruckziel etwa gleich häufig erreicht (62,8 % bzw. 63,4 %).
- Auch Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Hypertonie (d. h. schwierig zu behandelnde Patienten) profitieren von der Rasilamlo-Therapie im Vergleich zu Amlodipin-Monotherapie (SPA100A2306). Rasilamlo war auch bei den (in der Regel auf RAAS-Hemmer schlecht ansprechenden) Afroamerikanern mit gleichzeitiger Adipositas

bzw. mit metabolischem Syndrom wirksam (Studie SPA100AUS01, siehe Studienberichte).

- Die Wirkung über mindestens 24 Stunden wurde für Rasilamlo im Rahmen der ABDM in der placebokontrollierten Studie SPA100A2305 im Vergleich zu den Einzelkomponenten gezeigt. Der Vorteil der Kombination manifestierte sich für jede Stunde über die gesamte Dosierungsperiode von 24 Stunden. Auch die Studie SPA100AUS01 bestätigte die blutdrucksenkende Wirkung von Rasilamlo. Diese günstigen Ergebnisse basieren auf der langen mittleren Eliminationshalbwertszeit von Aliskiren (ca. 40 h) bzw. Amlodipin (ca. 30-50 h). Das intermittierende Auslassen einer Dosis durch den Patienten (bei mangelnder Compliance/Adhärenz) könnte also durch die günstige Pharmakokinetik der Substanzen kompensiert werden.
- Die Sicherheit von Aliskiren und Amlodipin wurde anhand der Häufigkeit von UEs, schwerwiegenden UEs und UEs, die zum Studienabbruch führten, beurteilt. Es zeigten sich weder Unterschied zu einer der Monotherapien (in keiner der zugelassenen Dosisstärken) noch zu Placebo.
- In den deskriptiven Subgruppenanalysen unter anderem zu Alter, Geschlecht, ethnischer Gruppe, Einschlussblutdruck und Region wurden konsistente Effekte von Rasilamlo berichtet.

Medizinischer Zusatznutzen von Rasilamlo:

Es liegen zwei publizierte Meta-Analysen zur Fragestellung vor, die ebenfalls in die Bewertung eingeschlossen wurden (4;5). Gupta et al. (2010) schlossen im Gegensatz zu unserer Recherche auch alte Studien ein (ab 1979); allerdings wurden 94 % der Patienten in der Meta-Analyse (30.295 von 32.331 Patienten) auch in der von uns vorgelegten Literaturrecherche erfasst und in diesem Dossier berichtet (Brixner et al., 2008 (6), Dezii Datensatz 1+2 2000 (7), Taylor & Shoheiber 2003 (8), Gerbino & Shoheiber 2007 (9), Dickson & Plauschinat, Am J Cardiovasc Drugs 2008 (10)). Die Meta-Analyse der Arbeitsgruppe um Messerli (4) umfasst mehrere Indikationsgebiete, sie berichtet 4 Studien zur Hypertonie. Von diesen 4 Studien sind 3 von unserer Literaturrecherche erfasst (Taylor & Shoheiber 2003 (8), Dezii Datensatz 1+2 2000 (7)), nicht aber der unpublizierte NDC Datensatz aus dem Jahr 2003. Insgesamt wurden 56 % der Patienten (9.674 von 17.175) aus der Meta-Analyse von Bangalore auch von unserer Literaturrecherche erfasst.

Die Meta-Analysen von Gupta und Bangalore überschneiden sich hinsichtlich der Studien von Taylor (2003), Dezii mit 2 verschiedenen Datensätzen aus dem Jahr 2000 (insgesamt 3.942 Patienten).

In der Zusammenschau bestätigen die beiden Meta-Analysen (Gupta et al. und Bangalore et al.) die genannten Vorteile der Fixdosiskombination: Signifikante Unterschiede zeigten sich im Hinblick auf die Compliance mit einer Verbesserung um 21 % (OR: 1,21; 95 %-KI: 1,03-1,43; p= 0,02 (Gupta et al.), bzw. um 24 % (RR: 0,76; 95 %-KI: 0,71 – 0,81; p<0,0001

(Bangalore et al.)). Hinsichtlich der Persistenz fand sich ein deutlicher, allerdings statistisch nicht signifikanter Unterschied zugunsten der fixen Kombination mit einer numerischen Verbesserung um 54 % (OR: 1,54; 95 %-KI: 0,95 bis 2,49; $p=0,08$ (Gupta et al.)). Der Blutdruck war unter den fixen Kombinationen im Vergleich zu den entsprechenden freien Kombinationen nicht-signifikant niedriger (SBD-Senkung um -4,1 mmHg, 95 %-KI: -9,8 bis 1,5; $p=0,15$; DBD-Senkung um -3,1 mmHg, 95 %-KI: -7,1 bis 0,9; $p=0,13$). In den drei retrospektiven Datenbankanalysen, die Blutdrucknormalisierung als Endpunkt verwendeten, zeigte sich hingegen ein konsistenter Effekt der signifikant höheren Kontrolle unter der fixen im Vergleich zur freien Antihypertensiva-Kombination (siehe Tabelle 4-54).

Bezüglich der Häufigkeit von Nebenwirkungen zeigte sich eine nicht-signifikante 20%ige Reduktion unter den Fixkombinationen (OR: 0,80; 95 %-KI: 0,58-1,11; $p= 0,19$) (Gupta et al.).

Eine deutliche Limitation der vorliegenden Meta-Analyse von Gupta et al. besteht darin, dass auch Studien eingeschlossen wurden, in denen fixe und freie Kombinationen von nicht exakt den gleichen Wirkstoffen verglichen wurden. Die in der bibliographischen Literaturrecherche identifizierten retrospektiven Datenbankanalysen erfüllen hingegen alle dieses Kriterium. Somit sind vor allem die Ergebnisse aus den einzelnen Arbeiten als übertragbar auf den Vergleich Rasilamlo versus Aliskiren und Amlodipin (zweckmäßige Vergleichstherapie) zu betrachten.

Die 15 publizierten Studien ergeben ein einheitliches Bild und belegen, dass die Compliance/Adhärenz sowie auch die Persistenz unter fixen Wirkstoffkombinationen verbessert sind. Einige Studien berichten zudem unter fixen Kombinationen eine bessere Blutdrucksenkung bzw. signifikant höhere Raten der Zielwerterreichung im Vergleich zur jeweiligen freien Kombination. Des Weiteren war die Therapie mit fixen Kombinationen in einigen Studien mit verringerten Kosten verbunden. In einzelnen Studien wurden weitere Endpunkte berichtet: So fand sich in einer Studie unter fixen Kombinationen eine reduzierte Zahl von zerebrovaskulären Ereignissen, in einer weiteren Studie eine verringerte Zahl von Einweisungen in die Notaufnahme. In einer Studie konnte zudem eine Assoziation zwischen hoher Compliance/Adhärenz und Blutdruckeinstellung nachgewiesen werden.

Kosten wurden in den Meta-Analysen nicht betrachtet, sind aber in 6 von 7 Studien unter der fixen Kombination niedriger als unter der freien Kombination.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen

Zusatznutzen

Unter Berücksichtigung des Therapiehinweises für Aliskiren und des Zulassungsstatus ergibt sich für die fixe Kombination Rasilamlo ein bezüglich der Patientenpopulation eingeschränktes Anwendungsgebiet (siehe Abschnitt 3.1.2). Die anderen auf dem Markt befindlichen fixen Antihypertensiva-Kombinationen können im Therapiealgorithmus bereits im zweiten Therapieschritt (second line) eingesetzt werden. Rasilamlo weist also im Hinblick

auf die Einschränkung seines Anwendungsgebiets und den Therapiehinweis einen Sonderstatus auf, den es mit keinem anderen Kombinationspräparat teilt. Somit leitet sich der medizinische Zusatznutzen aus dem Vergleich zwischen Rasilamlo als fixe Wirkstoffkombination im Vergleich zu den gleichen Komponenten in freier Kombination ab. Derzeit liegt noch keine Studie zu dieser Fragestellung vor. Deshalb wurden im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche aktuelle Studien (ab 1995) identifiziert, die in der Indikation essenzielle Hypertonie fixe Wirkstoffkombinationen mit den entsprechenden freien Kombinationen verglichen.

Die 15 publizierten Studien sind mit Ausnahme zweier Studien allesamt retrospektive Kohortenstudien (Datenbankanalysen) mit bis zu 580.000 Patienten unter verschiedenen Wirkstoffkombinationen. Die Studien ergeben ein einheitliches Bild und belegen, dass die Compliance/Adhärenz (z. T. auch Persistenz) unter fixen Wirkstoffkombinationen deutlich (und statistisch signifikant) verbessert wird. Einzelne Studien berichten zudem unter fixen Kombinationen eine bessere Blutdrucksenkung bzw. höhere Raten der Zielwerterreichung, eine verringerte Zahl von Hospitalisierungen und niedrigere Behandlungskosten bei gleichbleibender Verträglichkeit und Sicherheit. In einer Studie konnte zusätzlich eine Assoziation zwischen hoher Compliance/Adhärenz und Blutdruckeinstellung nachgewiesen werden.

Zwei Meta-Analysen (Gupta et al. und Bangalore et al.) wurden bereits zu der Fragestellung veröffentlicht; sie schließen 94 % der Patienten (Gupta) bzw. 56 % (Bangalore) aus den Studien der Literaturübersicht ein. Die Meta-Analysen bestätigen die genannten Vorteile der fixen Kombination. Aufgrund der Aktualität und Vollständigkeit der Meta-Analysen wurde von der Durchführung einer weiteren Meta-Analyse der Kohortenstudien durch Novartis abgesehen.

Aus dem Produktprofil von Rasilamlo aus den Zulassungsstudien sowie dem vorhanden Studienpool lässt sich ein **beträchtlicher Zusatznutzen** dieser fixen Kombination gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (freie Kombination von Aliskiren und Amlodipin) ableiten. Entsprechend der Definition der AM-NutzenV wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens erreicht. Aus der zu erwartenden Verbesserung der Compliance/Adhärenz unter Rasilamlo gegenüber der freien Kombination um etwa 21-24 % (Ergebnisse der beiden Meta-Analysen) können die Patienten deutliche Vorteile ziehen: In der Langzeittherapie ist durch die erhöhte Compliance/Adhärenz und die dadurch bewirkte dauerhafte Blutdrucksenkung eine Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen zu erwarten (11). Zudem lassen sich durch die Kombinationstherapie die Kosten für das Gesundheitswesen verringern.

Aufgrund der Evidenzstufe und Qualität der vorliegenden Untersuchungen zur Compliance/Adhärenz und Persistenz (siehe Tabelle 4-61) einschließlich der in die Bewertung einbezogenen Meta-Analysen, kann der beträchtliche patientenrelevante Zusatznutzen der fixen Kombination Rasilamlo und Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, der freien Kombination aus Aliskiren und Amlodipin, als gesichert angesehen werden.

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

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.

Bewertung des Nutzens von Rasilamlo:

Der medizinische **Nutzen** von Rasilamlo wurde in randomisierten kontrollierten Studien sowie in den randomisierten kontrollierten und offenen Langzeitstudien belegt, die Teil des Zulassungsdossiers sind. Die entsprechende Fragestellung lautete:

„Ist Rasilamlo und die freie Kombination aus Aliskiren und Amlodipin bei Patienten mit essenzieller Hypertonie, deren Blutdruck unter Monotherapie mit den Einzelkomponenten nicht ausreichend gesenkt werden konnte, im Hinblick auf die Blutdrucksenkung der Behandlung mit den **Einzelkomponenten** (Amlodipin oder Aliskiren) bzw. **Placebo** überlegen?“

Bewertung des Zusatznutzens von Rasilamlo:

Der medizinische **Zusatznutzen** leitet sich aus den Vorteilen ab, die auf die Formulierung als fixe Kombination zurückzuführen sind. Für die Bewertung des Zusatznutzens wäre sensu stricto für Rasilamlo eine Patientenpopulation zu wählen, die auf non-responder der jeweiligen antihypertensiven Monotherapie (Aliskiren oder Amlodipin) beschränkt ist, und in der Folge mit der Kombination behandelt wird. Mit Ausnahme von Bioverfügbarkeitsuntersuchungen wurde jedoch bisher keine Studie zum direkten Vergleich von Rasilamlo (als fixe Kombination) mit der freien Kombination von Aliskiren und Amlodipin durchgeführt.

Ausweislich einer Literaturrecherche liegen keine Studien vor, die aufgrund der non-response hinsichtlich einer Monotherapie einen Wechsel auf eine Kombinationstherapie vorsahen und nach dem Wechsel eine freie mit der jeweiligen fixen Kombination verglichen (siehe Anhang 4-A Recherche zu Studien mit freien vs. fixen Antihypertensivakombinationen). Deshalb wurde die Fragestellung hinsichtlich der herangezogenen Patientenpopulation erweitert. Zahlreiche Publikationen von retrospektiven Datenbankanalysen sowie darauf aufbauende Meta-Analysen liegen vor, in denen die Vorteile einer fixen gegenüber einer freien Kombination – in verschiedenen Anwendungsgebieten einschließlich essenzieller Hypertonie – belegt wurden. In diesem Zusammenhang ist hervorzuheben, dass Compliance/Adhärenz von wesentlicher Bedeutung für den Therapieerfolg von Hypertonikern ist. Für die Erfassung dieser Parameter sind, wie Halpern et al. (2006) darlegten, prospektive Studien wegen ihres Verzerrungspotenzials weniger geeignet als retrospektive Studien (1). Somit werden zur Beantwortung der Fragestellung Daten aus retrospektiven Datenbankanalysen, in denen jeweils eine Fixkombination zweier Antihypertensiva mit der freien Kombination der entsprechenden Präparate hinsichtlich ihrer Auswirkung auf die Compliance/Adhärenz, Persistenz, Wirksamkeit, Ereignisraten, Kosten und Verträglichkeit verglichen werden, herangezogen.

Die entsprechende Fragestellung zur Bewertung des Zusatznutzens von Rasilamlo lautet:

„Hat Rasilamlo (fixe Kombination von Aliskiren und Amlodipin) bzw. haben ersatzweise Antihypertensiva in **fixer Kombination** bei Patienten mit essenzieller Hypertonie im Vergleich zu denselben Medikamenten in **freier Kombination** Vorteile hinsichtlich verschiedener Outcomes (Compliance/Adhärenz, Persistenz, Wirksamkeit, Ereignisraten, Kosten, Verträglichkeit)?“

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.

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.

Kriterien für die Bewertung des Nutzens von Rasilamlo:

Hinsichtlich des Nutzens wurden die Zulassungsstudien des pharmazeutischen Herstellers zu Rasilamlo berücksichtigt, unabhängig von den jeweils verwendeten Ein-/Ausschlusskriterien. Diese Studien erfüllen vollumfänglich die von den Zulassungsbehörden vorgegebenen Standards für die klinische Prüfung von Antihypertensiva bzw. deren fixen Kombinationen

(12;13). Dies gilt für die in die Studien eingeschlossenen Patientenpopulationen, Interventionen (u. a. Placebo in der faktoriellen Studie bzw. aktive Kontrollen als Mono- und Kombinationstherapie), Vergleichstherapie, Dauer sowie die Endpunkte und verwendeten Studientypen.

Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) liefern für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse, weil sie, sofern methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind. Für den Nachweis des Nutzens von Rasilamlo (im Rahmen der Zulassungsstudien) ist dieser Studientyp der Goldstandard. Er wird ergänzt durch Studien der nächsten Evidenzstufe, nämlich nicht-randomisierte, vergleichende Studien (Langzeitstudien zu Rasilamlo).

Patientenpopulation

In dem umfangreichen Studienprogramm, das der Zulassung von Rasilamlo zugrunde liegt, wurden sowohl erwachsene Patienten mit leichter bis mittelschwerer als auch mit schwerer essenzieller Hypertonie eingeschlossen, weshalb das Anwendungsgebiet von Rasilamlo hinsichtlich des Schweregrads der Hypertonie nicht eingeschränkt ist. Zur Beantwortung der Fragestellung in diesem Dossier werden aus dem umfangreichen Datenpool zu Rasilamlo vor allem die Studien herangezogen, deren Studienpopulation der Zulassung von Rasilamlo entspricht, d. h. erwachsene Patienten, deren Blutdruck mit Aliskiren oder Amlodipin allein nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

Interventionen

In allen Zulassungsstudien zu Rasilamlo wurde die freie und fixe Kombination von Aliskiren und Amlodipin verwendet. Die Intervention (einmal tägliche Gabe in der Dauertherapie) leitet sich aus den pharmakologischen und pharmakokinetischen Daten zu Aliskiren und Amlodipin ab. Die Wirkdauer beider Wirkstoffe umfasst 24 Stunden, sie können deshalb einmal täglich gegeben werden. Es wurden verschiedene Dosierungsvarianten geprüft, um bei Bedarf eine höhere Dosierung der Medikation ohne Änderung des Einnahmeschemas zu ermöglichen.

Vergleichstherapie

Als Vergleichstherapie wurde, gemäß den Empfehlungen der European Medicines Agency (EMA), in den beiden add-on Studien SPA100A2303 und SPA100A2304 die Monotherapie gewählt (12). Von der Zugabe eines weiteren Wirkstoffs profitierten mindestens 30 % der Patienten ohne ausreichende Blutdrucksenkung unter der Monotherapie. Placebo war nur in der Studie SPA100A2305 erforderlich, um eine Vergleichsbasis für die erreichte Blutdrucksenkung in den 8 aktiven Studienarmen zu schaffen.

Endpunkte

Die primären und sekundären Endpunkte der Studien (mittlere systolische und diastolische Blutdrucksenkung, mittlere Blutdrucksenkung im > 24-Stunden-Monitoring, Anteil der Patienten mit Blutdrucknormalisierung [SBD/DBD < 140/90 mmHg], Zahl und Art der unerwünschten Ereignisse), die zur Nutzenbewertung herangezogen werden, sind typisch für Zulassungsstudien mit Antihypertensiva. Die Messung des Blutdrucks erfolgte in allen Studien mit validierten Messinstrumenten entsprechend etablierter Standards (z. B. Mehrfachmessung beim sitzenden Patienten) (14-16). Studien zu klinischen Endpunkten wie Mortalität, Myokardinfarkten oder Schlaganfällen bedürfen einer mehrjährigen Beobachtungszeit. Solche Studien liegen für Amlodipin bereits vor (siehe Darstellung in Modul 2), aber noch nicht für die Kombination aus Aliskiren und Amlodipin. Eine Studie zur Überprüfung dieser Endpunkte läuft (auch in Deutschland) – (SPP100G2301, APOLLO).

Studiendauer

Die 8-wöchige Beobachtungsdauer reichte aus, um bei beiden Monosubstanzen und der Kombination den vollen blutdrucksenkenden Effekt abzubilden, somit wird eine Studiendauer von 8 Wochen als untere Grenze für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung definiert.

Kriterien für die Bewertung des Zusatznutzens von Rasilamlo:

Zur Beantwortung der Frage nach dem medizinischen Zusatznutzen wurden Evidenzquellen aller Grade herangezogen (keine Einschränkungen der Studientypen und der Studiendauer). Da die diesbezügliche Evidenz (Compliance/Adhärenz) nicht nur auf Studien mit Aliskiren-Kombinationen beschränkt ist, wurden Studien zu allen etablierten Antihypertensiva in der Primär- oder Sekundärtherapie herangezogen. Desweiteren wurden als relevante Evidenz Meta-Analysen herangezogen, die die genannten Studientypen sowie die im Folgenden genannten Kriterien erfüllten.

Studientypen

Für den Nachweis des Zusatznutzens kommen prinzipiell prospektive, aber auch retrospektive Studien in Betracht. Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs), sofern methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt, sind für die Bewertung des Zusatznutzens einer medizinischen Intervention mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet (17). Allerdings sind die eingeschlossenen Patienten in RCTs oftmals im Hinblick auf Begleiterkrankungen, Begleitmedikation und Compliance stark selektiert und somit nicht ausreichend repräsentativ für die Patienten in der täglichen Praxis. Insofern sind andere Studientypen wie offene Beobachtungsstudien und Studien mit retrospektiven Kohorten wesentliche Evidenzquellen. Insbesondere für die Erfassung von Compliance und Adhärenz der Patienten sind retrospektive Studien besonders geeignet (1;2;18). Für dieses Dossier wurde deshalb die relevante wissenschaftliche Literatur zu prospektiven und retrospektiven

Studien sowie Meta-Analysen aus diesen Studien in die Bewertung des Zusatznutzens eingeschlossen.

Population

In die Bewertung des Zusatznutzens wurden Studien zu Patienten mit arterieller Hypertonie nach Arztangabe eingeschlossen. Die für die Fragestellung relevanten Datenbankanalysen beruhen aufgrund des retrospektiven Studiencharakters nicht auf Grenzwerten für die Definition eines erhöhten Blutdrucks, sondern auf Codierung der Erkrankung(en) durch den Arzt.

Intervention und Vergleichsbehandlung

Es wurden Studien mit Antihypertensiva in der fixen Kombination im Vergleich zu der jeweiligen freien Kombination unabhängig von der verwendeten Galenik oder Dosierung eingeschlossen. Der retrospektiv beobachtete Zeitraum der Medikamenteneinnahme umfasste im Großteil der eingeschlossenen Studien ein Jahr, die kürzeste Datenerhebung ging über 90 Tage. Die zu prüfende Intervention war jeweils eine definierte antihypertensiv-medikamentöse Therapiestrategie mit fixen Kombinationen folgender Wirkstoffklassen: Diuretika, Beta-Blocker, ACE-Hemmer, Kalziumantagonisten, Angiotensinrezeptorblocker, und Aliskiren. Als Vergleichsbehandlung galt jeweils eine definierte antihypertensiv-medikamentöse Therapiestrategie mit freien Kombinationen derselben Wirkstoffe bzw. Wirkstoffklassen.

Endpunkte

Für die *Bewertung des Zusatznutzens* ermöglichen folgende Parameter eine Beurteilung patientenrelevanter Outcomes; sie wurden bei der Auswertung der in der Literaturrecherche identifizierten Artikel berücksichtigt:

Compliance/Adhärenz (z. B. Medication Possession Ratio)

Persistenz

Blutdrucksenkung

absolut

kategoriell: Kontrollraten (definiert als SBD/DBD < 140/90 mmHg)

Prognose

Gesamtmortalität

kardiale Morbidität und Mortalität

zerebrale Morbidität und Mortalität

Kosten

Krankenhausaufenthalte/ Einweisung in Notaufnahme

gesundheitsbezogene Lebensqualität (einschließlich der Berufsfähigkeit und

sonstiger Aktivitäten des täglichen Lebens)

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Ein-/Ausschlusskriterien

In die Bewertung des Zusatznutzens wurden alle Studien einbezogen, die alle nachfolgenden Einschlusskriterien und keines der nachfolgenden Ausschlusskriterien erfüllten.

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	Nutzen: Erwachsene Patienten mit essenzieller Hypertonie (deren Blutdruck mit Aliskiren oder Amlodipin nicht ausreichend kontrolliert werden kann) Zusatznutzen: Erwachsene Patienten mit Hypertonie	Studie bei Patienten mit sekundärer Hypertonie (Bluthochdruck mit bekannter organischer Ursache), pädiatrische Patienten, Studien mit Schwangeren
Intervention	Nutzen: Rasilamlo bzw. Aliskiren und Amlodipin Kombinationstherapie (entweder als Kombinationspräparat oder als zwei einzelne Substanzen) Zusatznutzen: Intervention und Kontrolle: jeweils blutdrucksenkende Behandlung mit einer Kombinationstherapie aus zugelassenen und erhältlichen Wirkstoffen folgender Klassen: Diuretika, Beta-Blocker, ACE-Hemmer, Kalziumantagonisten, Angiotensinrezeptorantagonisten und Aliskiren (mit gleichen Wirkstoffgruppen bzw. Wirkstoffen in Interventions- und Kontrollgruppe).	Andere Interventionen und Kombinationen als die links genannten
Vergleichstherapie	Nutzen: Aliskiren oder Amlodipin Monotherapie oder Placebo Zusatznutzen: Fixe Kombinationen (d.h. 2 Wirkstoffe in einer Tablette) oder freie Kombinationen (d.h. gleichzeitige Gabe von Wirkstoffen in 2 Tabletten)	Andere Vergleichstherapien als die links genannten

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Studientyp	Nutzen: Randomisierte kontrollierte Studie (RCT) mit $n \geq 100$ Patienten pro Behandlungsarm Zusatznutzen: nicht-randomisierte Beobachtungsstudie oder retrospektive Kohorte (Datenbankanalyse)	Andere Studientypen als die links genannten bzw. retrospektive Datenbankanalysen mit zusätzlichen Faktoren, die das Verzerrungspotenzial ungünstig beeinflussen (z.B. ergebnisbesteuerte Berichterstattung)
Studiendauer	Mindestbeobachtungszeit 8 Wochen	Studien von kürzerer Dauer, da der volle blutdrucksenkende Effekt in kürzeren Studien möglicherweise nicht gezeigt wird
Endpunkte	Nutzen: Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Blutdrucksenkung, unerwünschte Ereignisse Zusatznutzen: Compliance, Persistenz, Adhärenz, Blutdrucksenkung, Kosten	Studien, ohne einen der unter Einschlusskriterien genannten Endpunkte
Anforderung an Publikation	Publikationssprache Deutsch oder Englisch	Abstractpublikationen ohne Volltext (einschließlich Studienbericht), Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation

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 in folgenden Fällen erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt:

- Für das zu bewertende Arzneimittel wurde eine Zulassung in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wurde, mindestens 12 Monate vor dem Zeitpunkt der Dossiereinreichung erteilt. Dabei sind auch Zulassungen außerhalb Deutschlands bzw. Europas relevant.
- Es werden indirekte Vergleiche zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen.

Sofern eine bibliografische Literaturrecherche erforderlich ist, soll diese mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane-Datenbanken 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. Eine gemeinsame Suche nach Studien zu mehreren Fragestellungen (z. B. direkt vergleichende Studien sowie Studien für einen indirekten Vergleich) ist möglich. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Geben Sie dabei an, ob Sie eine gemeinsame Suche für mehrere Fragestellungen durchgeführt haben (z. B. gemeinsame Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für indirekte Vergleiche). Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, ob bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Identifikation relevanter Studien für die **Nutzenbewertung** von Rasilamlo:

Das Ziel der Informationsbeschaffung war es, publizierte Studien (RCTs) zu identifizieren, die zum Vergleich von Rasilamlo mit jeweils den Einzelsubstanzen Aliskiren oder Amlodipin bzw. mit Placebo in der Indikation essenzielle Hypertonie herangezogen werden können. Hierzu wurde eine systematische Literaturrecherche in Literaturdatenbanken durchgeführt (siehe Abschnitte 4.2.3.2 und 4.2.3.3): MEDLINE, EMBASE, EBM Reviews (Cochrane

Database of Systematic Reviews), Biosis Previews. Zusätzlich erfolgte eine händische Suche in den Literaturverzeichnissen der Meta-Analysen zum genannten Thema.

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang 4-A. Die Suche erfolgte am 25.08.2011 für den Zeitraum ab 1948.

Identifikation relevanter Studien für die Bewertung des **Zusatznutzens** von Rasilamlo:

Das Ziel der Informationsbeschaffung war es, publizierte Studien (RCTs, nicht-randomisierte Beobachtungsstudien, retrospektive Kohortenstudien) zu identifizieren, die zum Vergleich von fixen Kombinationen zu freien Kombinationen mit denselben Wirkstoffen (einschließlich Rasilamlo im Vergleich zu seinen Komponenten in freier Kombination) in der Indikation essenzielle Hypertonie herangezogen werden können. Hierzu wurde eine systematische Literaturrecherche in Literaturdatenbanken und Studienregistern durchgeführt (siehe Abschnitte 4.2.3.2 und 4.2.3.3): MEDLINE, EMBASE, EBM Reviews (Cochrane Database of Systematic Reviews, ACP Journal Club, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Methodology Register, Health Technology Assessment, NHS Economic Evaluation Database). Zusätzlich erfolgte eine händische Suche in den Literaturverzeichnissen der Meta-Analysen zum genannten Thema.

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang 4-A. Die Suche erfolgte am 29.08.2011 für den Zeitraum ab 1995. Diese Einschränkung wurde aufgrund der Annahme gewählt, dass die Qualität klinischer Studien mit der Einführung der Good Clinical Practice Guidelines (GCP WHO 1995, und ICH-GCP 1997) im Vergleich zu früheren Jahren verbessert wurde.

Die Suche nach relevanten Sekundärpublikationen (systematische Übersichten, HTA-Berichte, Meta-Analysen) erfolgte in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur mittels geeigneter Formulierung der Suchstrategie (siehe Anhang 4-A).

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien von Dritten vollständig identifiziert werden.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern clinicaltrials.gov, clinicalstudyresults.org sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Eine gemeinsame Suche nach Studien zu mehreren Fragestellungen (z. B. direkt vergleichende Studien sowie Studien für einen indirekten Vergleich) ist möglich. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

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

Identifikation von relevanten Studien für die Nutzenbewertung von Rasilamlo:

Das Ziel der Informationsbeschaffung war es, (zusätzliche) Studien zu identifizieren, die zur Bewertung des Nutzens von Rasilamlo herangezogen werden können.

Am 12.10.2011 wurde eine Suche nach Studien mit Rasilamlo in folgenden Studienregistern durchgeführt: Clinicaltrials.gov, Clinicalstudyresults.org sowie International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO, siehe Anhang 4-B).

Identifikation von relevanten Studien für die Bewertung des Zusatznutzens von Rasilamlo:

Das Ziel der Informationsbeschaffung war es, (zusätzliche) Studien zu identifizieren, die zur vergleichenden Bewertungen von fixen Kombinationen im Vergleich zu freien Kombinationen mit denselben Wirkstoffen in der Indikation essenzielle Hypertonie herangezogen werden können.

Am 10.10.2011 und am 12.10.2011 wurden dazu Recherchen in den Studienregistern Clinicaltrials.gov, Clinicalstudyresults.org (beide wurden am 12.10.2011 durchsucht) und International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO, Suche am 10.10.2011) durchgeführt (siehe Anhang 4-B).

Bei beiden Recherchen wurden abgesehen von der Suchstrategie keine weiteren generellen (z. B. zeitliche) Einschränkungen vorgenommen.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Die Literaturrecherche wurde durch einen erfahrenen Bibliothekar auf der Grundlage einer zusammen mit zwei Reviewern erarbeiteten Liste von Suchbegriffen durchgeführt.

Die über die Suche in bibliographischen Datenbanken identifizierten Zitate wurden anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, ihres Abstracts von zwei Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Publikationen, die beide Reviewer als potenziell relevant erachteten, wurden anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Zitate, die nur ein Reviewer als potenziell relevant einstufte, wurden von beiden Reviewern nochmals gesichtet und anschließend nach Diskussion entweder als irrelevant bezeichnet oder ebenfalls anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft.

Die über die Suchen in Studienregistern identifizierten Studien wurden anhand ihres Titels und anhand der Angaben zum Studiendesign (RCT mit Rasilamlo relevant für Nutzenbewertung, retrospektive Datenbankanalyse mit Vergleich Fixkombination zweier Antihypertensiva vs. freie Kombination derselben Präparate) von zwei Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Registereinträge, die beide Reviewer als potenziell relevant erachteten, wurden anhand der kompletten verfügbaren Information auf Relevanz geprüft. Studien, die nur ein Reviewer als potenziell relevant einstufte, wurden von beiden Reviewern nochmals gesichtet und anschließend nach Diskussion entweder als irrelevant bezeichnet oder ebenfalls anhand der kompletten verfügbaren Information auf Relevanz geprüft.

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-G):

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 des Behandlers
- 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 des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Bewertung des Nutzens von Rasilamlo:

Für die Zulassung von Rasilamlo wurden überwiegend RCT vorgelegt, die hohe methodische Standards erfüllen. Aus der Bewertung dieser Studien hinsichtlich Qualitätskriterien (siehe CONSORT-Checkliste im Anhang 4-F und Bewertungsbögen hinsichtlich des Verzerrungspotenzials der Studien im Anhang 4-G) ergibt sich diese Qualitätseinschätzung.

Bewertung des Zusatznutzens von Rasilamlo:

Alle durch die systematische Literaturrecherche identifizierten Studien wurden hinsichtlich ihres Verzerrungspotenzials bewertet. Es lagen fast ausschließlich retrospektive Kohortenstudien vor, die prinzipiell ein mittleres oder hohes Verzerrungspotenzial haben. Dies gilt jedoch nicht für die Erhebung der Endpunkte Compliance bzw. Adhärenz, für die diese Studien (entsprechend Halpern et al. (1)) ein niedrigeres Verzerrungspotenzial als prospektive

Studien aufweisen (ausgefüllte Bewertungsbögen befinden sich in Anhang 4-G): Die Qualität der retrospektiven Datenbankanalysen wurde anhand der ISPOR-Checkliste (2) bewertet, da diese speziell zur Beurteilung retrospektiver Datenbankanalysen mit den Endpunkten Compliance/Adhärenz und Persistenz entwickelt wurde. In die Bewertung wurden alle Arbeiten eingeschlossen, zu denen eine Vollpublikation vorlag. Retrospektive Datenbankanalysen, bei denen der Verdacht auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nahelag oder sonstige das Verzerrungspotenzial ungünstig beeinflussende Faktoren vorlagen, wurden aus der Bewertung ausgeschlossen.

Somit wurden zur Bewertung dieses Studientyps andere Maßstäbe herangezogen als zur Bewertung von RCTs. Deswegen wurde anstelle der CONSORT-Checkliste die ISPOR-Checkliste herangezogen. Die vollständig ausgefüllten ISPOR-Listen sind für jede berücksichtigte Studie in Anhang 4-H in diesem Modul hinterlegt. Zusätzlich wurden die Bewertungsbögen zum Verzerrungspotenzial ausgefüllt und in Anhang 4-G hinterlegt. Eingeschlossene Meta-Analysen wurden anhand der PRISMA-Checkliste (3) qualitativ bewertet (siehe Anhang 4-I). Für Meta-Analysen wurden keine weiteren Bewertungsbögen ausgefüllt, da die Prüfung des Verzerrungspotenzials (Bias/ Heterogenität) in der Methodik der Meta-Analysen enthalten ist (siehe Abschnitt 4.2.5.3).

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)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ 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.

¹ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

² 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.

³ 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.

Bewertung des Nutzens von Rasilamlo:

Entsprechend der Vorgaben des G-BA wurden die RCT nach CONSORT analysiert (siehe Anhang 4-F) und anhand der Checkliste des G-BA (Anhang 4-G) auf mögliche Verzerrungen (Bias) überprüft.

Bewertung des Zusatznutzens von Rasilamlo:

Alle in der Literaturrecherche identifizierten Artikel mit retrospektiven Datenbankanalysen zu Compliance/Adhärenz wurden mit der „Checklist für Medication Compliance and Persistence Studies using Retrospective Databases“ der International Society of Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) analysiert (2;18). Die Checkliste wurde durch einen Reviewer erstellt und durch einen zweiten Reviewer überprüft. Tabelle 4-42 gibt einen Überblick über die Qualität der eingeschlossenen Studien. Pro Item der ISPOR-Liste wurde eine Einschätzung abgegeben, ob das geforderte Element vorhanden ist („Yes“), fehlt („No“) oder auf die Arbeit nicht zutrifft („N/A“). ISPOR gibt keine Anleitung für die Kategorisierung der Ergebnisse, weshalb der Anteil der mit „Yes“ beantworteten Items auf Grundlage aller zutreffenden Items berechnet wurde, und Werte von 80 % und höher als „sehr gute Studienqualität“, Werte von 70-79 % als gute Studienqualität und Werte von 60-69 % als „moderate Studienqualität“ eingestuft werden. Die ISPOR-Checkliste wurde anstelle der CONSORT-Checkliste ausgewählt, da sie speziell für den zur Bewertung herangezogenen Studientyp konzipiert wurde und somit die spezifischen Anforderungen an Untersuchungen zur Compliance/ Adhärenz besser abdeckt als die CONSORT-Checkliste.

Die identifizierten und in die Bewertung eingeschlossenen Meta-Analysen wurden gemäß ihres Studientyps mit der PRISMA-Checkliste evaluiert (siehe Anhang 4-I). Diese Checkliste bezieht sich speziell auf die typischen Elemente einer Meta-Analyse und ist somit zur Evaluierung dieses Studientyps besser geeignet als die vorgeschlagene CONSORT-Liste (siehe auch Begründung unter Abschnitt 4.2.4).

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 Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden. 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). Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Bewertung des Nutzens von Rasilamlo:

Für die Bewertung des Nutzens werden die Studienteilnehmer nach Alter, Geschlecht, Dauer der Hypertonie, Blutdruck, ethnischer Gruppe und Diabetes mellitus zu Baseline charakterisiert. Es handelt sich um die Basisangaben für die Patientenpopulation (die regelmäßig auch für Subgruppenanalysen herangezogen werden). Diabetes ist von Interesse, da diese Komorbidität vorrangig Patienten mit besonders hohem kardiovaskulärem Risiko kennzeichnet; eine Blutdrucknormalisierung ist in dieser Population schwieriger zu erreichen als bei Nicht-Diabetikern.

Für die Bewertung des Nutzens wird primär die Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks berichtet (in den Studien wurde zumeist der diastolische BD als primärer Endpunkt gewählt, da von der Zulassungsbehörde EMA vorgegeben). Die Relevanz dieses Surrogatendpunkts und seine Assoziation mit klinischen Outcomes (vor allem Herzinfarkt und Schlaganfall) wurden in einer Vielzahl von epidemiologischen Studien belegt (19;20). Der Verlauf des Blutdrucks im 24-Stunden-Profil (ABDM, Blutdruck-Langzeitmessung) ist ein von den Zulassungsbehörden anerkannter Endpunkt zur Erfassung der Langzeitwirkung eines Antihypertensivums (13;21). Die ESC/ESH-Leitlinien 2007 beinhalten als „Position Statement“ ((20), dort Box 3 Seite 1470) die Aussagen, dass der ABDM die Prädiktion des kardiovaskulären Risikos bei behandelten und unbehandelten Patienten verbessern kann. Laut ESC kann die Durchführung insbesondere in Betracht gezogen werden, wenn eine beträchtliche Variabilität des Praxisblutdrucks beim selben Besuch oder bei Folgebesuchen gefunden wird, ein hoher Praxisblutdruck bei Patienten mit insgesamt niedrigem kardiovaskulären Risiko auftritt, eine deutliche Diskrepanz zwischen Praxisblutdruck und selbst gemessenem Blutdruck auftritt, ein Widerstand gegenüber medikamentöser Behandlung vermutet wird, hypotensive Episoden insbesondere bei älteren und diabetischen Patienten vermutet werden, oder der Praxisblutdruck bei schwangeren Frauen und bei Präeklampsie erhöht ist (20). Aus diesen Kriterien erschließt sich, dass die Relevanz für diesen Endpunkt aus Patientensicht gegeben ist. Die ESC-Leitlinien listen die Grenzwerte für Bluthochdruck unter den Behandlungszielen auf (Box 8, Seite 1488), worauf sich die Normalisierungsrate als Evaluierungs-Parameter begründet (20;22).

Bewertung des Zusatznutzens von Rasilamlo:

Der Zusatznutzen von Rasilamlo wird vorrangig mit der Tatsache begründet, dass fixe Kombinationen im Vergleich zu freien Kombinationen (mit denselben Wirkstoffen) die Parameter des Einnahmeverhaltens positiv beeinflussen.

Im Dossier werden vorrangig die folgenden Begriffe Compliance/Adhärenz und Persistenz verwendet, die von der ISPOR Compliance and Persistence Definitions Working Group auf der Grundlage einer Literaturanalyse wie folgt definiert wurden:

„Compliance (Synonym: Adhärenz) bezieht sich auf den Grad der Übereinstimmung mit den Empfehlungen zur alltäglichen Therapie durch den Behandler im Hinblick auf Zeitpunkt, Dosierung und Behandlungsschema. Sie kann definiert werden als ‚Grad zu dem ein Patient in Übereinstimmung mit dem vorgegebenen Zeitraum und der Dosis eines Behandlungsschemas handelt‘. Medikationspersistenz bezieht sich auf die Weiterführung der Behandlung während des Behandlungszeitraums. Sie kann definiert werden als Zeitdauer zwischen Beginn und Ende der Behandlung‘. Es gibt keinen übergreifenden Begriff, der diese beiden Konstrukte vereint.“ (23)

Die Begriffe Compliance/Adhärenz beschreiben somit das Ausmaß, zu dem Patienten die verschriebene Medikation in der richtigen Menge und zum richtigen Zeitpunkt einnehmen, und werden vielfach synonym eingesetzt (24). Einige Institutionen (beispielsweise die WHO) bzw. Autoren differenzieren allerdings zwischen den Begriffen: Compliance impliziert, dass der Patient passiv den Anweisungen des Arztes folgt. Adhärenz hingegen beinhaltet die aktive Bereitschaft des Patienten (in einer Art von Behandlungsvertrag), zum Gelingen der Therapie beizutragen (25;26).

Weitere Begriffe werden in der Literatur verwendet, um verschiedene Aspekte der Medikamenteneinnahme zu charakterisieren und zu quantifizieren, beispielsweise Persistenz (Maßzahl für Adhärenz bezogen auf einen Zeitraum), Medication Possession Ratio und weitere. Unabhängig von der Begriffswahl ist offensichtlich, dass der volle Nutzen einer Behandlung von der „Einnahmetreue“ der Patienten abhängt (25). Diese Compliance/Adhärenz kann mit verschiedenen Methoden mit unterschiedlicher Genauigkeit bestimmt werden, u.a. direkte Beobachtung, Messung der Substanz oder seiner Metaboliten in Blut oder Urin, pill count, Zählung eingelöster Rezepte, Patiententagebücher, elektronische Vorrichtungen in der Tablettendose oder Messung physiologischer Reaktionen (25;27).

Im Rahmen der Zulassungsstudien zu Rasilamlo, die zur Nutzenbewertung herangezogen wurden, wurde der Einnahmemodus der Medikamente (Dosis, Zeitpunkt, Dauer) im Rahmen der jeweiligen Protokolle vorgegeben und außerdem Patienten ausgeschlossen, die eine Compliance von weniger als 80 % in der Run-In Phase zeigten. Obwohl die Compliance zwar durch Zählen der verbrauchten Tabletten berechnet (pill count) wurde, erlaubt sie daher nur sehr begrenzte Rückschlüsse auf das Einnahmeverhalten der Patienten unter Bedingungen der Praxis. Da weitere Studien zur Compliance/Adhärenz bzw. Persistenz unter Rasilamlo nicht vorliegen, wurden Studien zu fixen Kombinationen verglichen mit den jeweiligen freien Kombinationen recherchiert. Die umfassende bibliographische Literaturrecherche bezüglich des Vergleichs zwischen antihypertensiven fixen Kombinationen mit den jeweiligen freien Kombinationen belegt die Wichtigkeit der Compliance/Adhärenz bzw. Persistenz für verschiedene wesentliche patientenrelevante Outcomes: Blutdrucksenkung, Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität, zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität, Kosten, Krankenhausaufenthalte, gesundheitsbezogene Lebensqualität, sowie unerwünschte Arzneimittelwirkungen (siehe auch Abschnitt 4.2.2, Endpunkte).

Zu beachten ist, dass (anders als für die Bewertung des Nutzens) für die Bewertung des Zusatznutzens die Patientenpopulationen aus Datenbankanalysen zu Verschreibungen nur mit beschränkter Genauigkeit beschrieben werden können. Gemäß den Recherchekriterien handelt

es sich um Patienten mit Hypertonie, die üblicherweise nicht weiter charakterisiert werden, aber im Gegensatz zu Patienten aus kontrollierten Studien nicht üblichen Selektionskriterien unterliegen und somit für die tägliche Praxis als repräsentativ angesehen werden können.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern die vorliegenden Studien dazu geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst werden. Dabei sollen verschiedene Studientypen nicht in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden. 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 Effekten⁴ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratio 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 verwendet⁵ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

⁴ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7(3):177-188.

⁵ 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.

⁶ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Bewertung des Nutzens von Rasilamlo:

Für die Zulassungsstudien und die darauf beruhende Bewertung des Nutzens wurden im Rahmen dieses Dossiers keine Meta-Analysen durchgeführt, da sich die Studientypen und die Fragestellung der Studien zu Rasilamlo deutlich unterschieden. Subgruppenanalysen wurden in einigen RCT zu Rasilamlo a priori definiert und durchgeführt.

Bewertung des Zusatznutzens von Rasilamlo:

Entsprechend der Vorgaben des G-BA wurde eine systematische Literaturrecherche und Literaturbewertung nach wissenschaftlichen Standards durchgeführt. Hierbei wurden vergleichende Studien identifiziert, die Antihypertensiva in fixer Kombination bei Patienten mit essenzieller Hypertonie im Vergleich zu denselben Medikamenten in freier Kombination verglichen. Zwei Meta-Analysen (Gupta et al., 2010 (5) und Bangalore et al., 2007 (4)) wurden bereits zum Thema "fixe Wirkstoffkombination im Vergleich zu den gleichen Komponenten in freier Kombination" veröffentlicht.

Die zugrunde liegende Methodik der Meta-Analysen ist in den beiden Publikationen wie folgt beschrieben:

Gupta et al. (5) führten eine Literaturrecherche in PubMed (1966 bis 02/2008), Web of Science (1970 bis 04/2008) und Cochrane Controlled Trial Registry (1800 bis 04/2008) mit den Suchbegriffen „fixed-dose combinations“, „hypertension“, „antihypertensive agents“, „compliance“, „adherence“, „persistence“ und „adverse effects“ zur Identifizierung relevanter Studien durch (Fragestellung: Haben Antihypertensiva in fixer Kombination Vorteile gegenüber denselben Medikamenten in freier Kombination hinsichtlich Compliance, Persistenz, Blutdrucknormalisierung und Sicherheit?). Aus diesen Studien sowie dort referenzierten und ebenfalls ausgewählten Arbeiten wurden klinische Studien und Kohortenstudien ausgewählt, die auf Englisch publiziert worden waren und jeweils eine Fixdosiskombination aus antihypertensiven Wirkstoffen mit der freien Kombination derselben Wirkstoffe in äquivalenter Dosierung verglichen. Zusätzlich sollten die Artikel Ergebnisse zu mindestens einer der folgenden Variablen berichten: Compliance (bzw. Adhärenz), Persistenz, Wirksamkeit hinsichtlich der Blutdrucksenkung und Nebenwirkungen. Für alle Variablen wurden zusammenfassende Statistiken berechnet und die Odds ratios und dazugehörige Konfidenzintervalle präsentiert (einschließlich der Forest Plots). Die Heterogenität der Daten wurde mittels I^2 -Statistik ermittelt und – wenn nötig – die Ursache für die Heterogenität per Meta-Regression untersucht. Falls keine Heterogenität vorlag, wurde ein Fixed-Effects-Modell verwendet, falls sie vorlag, ein Random-Effects-Modell. Ein möglicher Publication-Bias wurde mit Funnel Plots und anderen Tests (Begg, Egger) untersucht. Alle Analysen wurden mit Stata 9 Software und dem Programm METAN durchgeführt. (5)

Bangalore et al. (4) führten eine Literaturrecherche in MEDLINE (1966 bis 11/2005) mit den Suchbegriffen „fixed-dose combinations“, „compliance“, „adherence“ und „persistence“ zur Identifizierung relevanter Studien durch (Fragestellung: Haben Kombinationen [unter

anderem in der Indikation Hypertonie] in fixer Kombination Vorteile gegenüber denselben Medikamenten in freier Kombination hinsichtlich Compliance bzw. Persistenz?). Die Suche war auf englisch-sprachige Veröffentlichungen in Zeitschriften mit Peer-Review-Prozess und Studien an Menschen beschränkt. Aus diesen Studien sowie dort referenzierten und ebenfalls ausgewählten Arbeiten wurden Studien ausgewählt, die Ergebnisse zu Compliance/ Adhärenz oder Persistenz im Vergleich zwischen Fixdosis-Kombinationen und der entsprechenden freien Kombination berichteten. Vier von diesen Studien waren mit hypertensiven Patienten durchgeführt worden und sind für die Zusatznutzenbewertung in diesem Dossier relevant. Über diese vier Studien wurde eine Subgruppen-Analyse berechnet. Pro Studie wurde die gepoolte Mittelwertdifferenz zwischen den beiden Gruppen berechnet. Der gepoolte Effekt pro gepoolter Studien wurde aus dem Punktschätzer jeder einzelnen Studie mit der invertierten Varianz ($1/SE^2$) berechnet. Heterogenität der Studien wurde visuell mit Funnel Plots und dem Mantel-Haenszel-Test (χ^2) untersucht. Falls keine Heterogenität vorlag, wurde ein Fixed-Effects-Modell verwendet, falls sie vorlag, ein Random-Effects-Modell nach DerSimonian & Laird (siehe Fußnote 4). Ein möglicher Publication-Bias wurde mit dem Rang-Korrelationstest von Begg und dem gewichteten Regressionstest von Egger untersucht. Alle Analysen wurden mit Stata 9 Software und dem Programm METAN durchgeführt. (4)

Aufgrund der Aktualität und Vollständigkeit der Meta-Analysen wurde von der Durchführung einer weiteren Meta-Analyse der retrospektiven Kohortenstudien durch Novartis abgesehen.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden, wenn sich die Studien bezüglich dieser Faktoren unterscheiden. 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.

Bewertung des Nutzens:

Für die Bewertung des Nutzens fanden ausschließlich die Zulassungsstudien zu Rasilamlo Verwendung. Da diese hinsichtlich der Operationalisierungen der Endpunkte (z. B. Definition der Blutdrucknormalisierung, Messverfahren) praktisch keine Unterschiede aufweisen, wurden keine zusätzlichen Sensitivitätsanalysen für dieses Dossier durchgeführt.

Bewertung des Zusatznutzens:

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt, da sich die durch die bibliografische Literaturrecherche identifizierten Studien hierfür nicht eigneten.

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 sollten, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. -stadium

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anhaltspunkte für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

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

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf

solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Bewertung des Nutzens: In den Zulassungsstudien wurden a priori geplante und im Studienprotokoll festgelegte Subgruppenanalysen zu den Endpunkten „Blutdruckänderung“ und „Blutdrucknormalisierung“ (nur SPA100A2306) durchgeführt, für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ werden keine Subgruppenanalysen dargestellt, da hiervon kein zusätzlicher Erkenntnisgewinn erwartet werden kann. Eine Auswertung einzelner relevanter UE-Kategorien ist aufgrund der ohnehin schon geringen Ereigniszahlen nicht weiter aussagekräftig.

Die Subgruppen wurden analog zur Gesamtpopulation hinsichtlich der Endpunkte ausgewertet. Tabelle 4-1 gibt einen Überblick über die Subgruppenanalysen, die zur Bewertung des Nutzens herangezogen wurden und deren Ergebnisse in Abschnitt 4.3.1.3.5 rein deskriptiv ohne die Angabe konfirmatorischer statistischer Kenngrößen berichtet werden. Von der Darstellung weiterer Subgruppenanalysen wird abgesehen, da sie als nicht relevant und nicht aussagekräftig angesehen werden; diese sind jedoch vollständig in den angehängten Studienberichten zu finden. Bei den Studien handelt es sich häufig um vielarmige, auch faktorielle, Designs. Aufgrund der massiven Multiplizität erscheint die Angabe konfirmatorischer statistischer Kenngrößen für die Subgruppenanalysen (p-Werte, Konfidenzintervalle, Interaktionstests) nicht zielführend.

Tabelle 4-1: Subgruppenanalysen aus RCT zu Aliskiren/Amlodipin in freier oder fixer Kombination für patientenrelevante Endpunkte

RCT in Phase II und III	Subgruppen	Endpunkt: Blutdrucksenkung nach	Planung der Subgruppen-Analyse
placebokontrolliert			
SPA100A2305 (faktorielle Studie)	Ethnische Gruppe, Geschlecht, Alter <65/≥65 Jahre).	8 Wochen	a priori
aktivkontrolliert			
SPA100A2303 (non-Responder auf Aliskiren 300 mg)	Ethnische Gruppe, Geschlecht, Alter <65/≥65 Jahre).	8 Wochen	a priori
SPA100A2304 (non-responder auf Amlodipin 10 mg)	Ethnische Gruppe, Geschlecht, Alter <65/≥65 Jahre).	8 Wochen	a priori
SPA100A2306 (mittelschwere bis schwere Hypertonie)	Ethnische Gruppe, Geschlecht, Alter <65/≥65 Jahre, <75/≥75 Jahre), Hypertoniestadium.	8 Wochen	a priori
SPA100A2307 (ACCELERATE: Initialtherapie versus Sequentielle Therapie)	Ethnische Gruppe, Geschlecht, Alter (<65/≥65 Jahre, <75/≥75 Jahre), Diabetesstatus, Behandlungsstatus mit Antihypertensiva zu Beginn (keine versus unter Behandlung), und nach systolischem Blutdruck zu Studienbeginn (≥160 mmHg oder <160 mmHg).	24 Wochen bis primärer Endpunkt, 32 Wochen insgesamt	a priori
SPA100AUS01 (mittelschwere bis schwere Hypertonie bei Afroamerikanern)	Altersgruppe (<55/≥55 Jahre, <65/≥65 Jahre, <75/≥75 Jahre), Geschlecht, ethnische Gruppe, Plasmareninaktivität bzw. diastolischem Blutdruck bei Studienbeginn.	8 Wochen	a priori
SPP100A2305	Ethnische Gruppe, Geschlecht, Alter (<65/≥65 Jahre, <75/≥75 Jahre).	6 Wochen	a priori
RCT in Phase II und III	Subgruppen	Endpunkt: Blutdrucknormalisierung nach	Planung der Subgruppen-Analyse
aktivkontrolliert			
SPA100A2306 (mittelschwere bis schwere Hypertonie)	Schwere Hypertonie vs. nicht schwere Hypertonie	8 Wochen	a priori

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter

indirekter Vergleiche ist möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹¹. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

⁷ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

⁸ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

⁹ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁰ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008; 17(3): 279-301.

¹¹ B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹² 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.

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

- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

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)

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle alle Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war.

Von den randomisierten kontrollierten Studien, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden, sollen die Studien, deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle randomisierten kontrollierten Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.

Benennen Sie nur randomisierte, kontrollierte Studien, 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“, Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-2: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer	Therapiearme
RCT als Bioverfügbarkeits (BV)- und Bioäquivalenzstudien				
SPA100A1104 (BV freie versus fixe Kombination)	ja	abgeschlossen	Einzel-dosis	Aliskiren/Amlodipin 150/5 mg (fixe Kombination) Aliskiren/Amlodipin 150/5 mg (freie Kombination)
SPA100A2101 (galenische Varianten)	ja	abgeschlossen	Einzel-dosis	Aliskiren/Amlodipin 300/10 mg (fixe Kombination) in verschiedenen galenischen Varianten Aliskiren 300/Amlodipin 10 (2x5) mg (freie Kombination)
SPA100A2102 (BV freie versus fixe Kombination)	ja	abgeschlossen	Einzel-dosis	Aliskiren/Amlodipin 300/10 mg (fixe Kombination) Aliskiren/Amlodipin 300/10 (2x5) mg (freie Kombination)
SPA100A2103 (BV freie versus fixe Kombination)	ja	abgeschlossen	Einzel-dosis	Aliskiren/Amlodipin 150/10 mg (fixe Kombination) Aliskiren 150 mg Amlodipin 10 (2x5) mg (freie Kombination)
SPA100A2104 (Effekt der Mahlzeiten auf BV)	ja	abgeschlossen	Einzel-dosis	Aliskiren/Amlodipin 300/10 mg (fixe Kombination) nüchtern versus zusammen mit Mahlzeit eingenommen
RCT in Phase II und III				
placebokontrolliert				
SPA100A2305 (faktorielle Studie)	ja	abgeschlossen	8 Wochen	Placebo (n=198) Aliskiren 150 mg (n=195) Aliskiren 300 mg (n=203) Amlodipin 5 mg (n=185) Amlodipin 10 mg (n=183) Aliskiren/Amlodipin 150/5 mg (n=181) Aliskiren/Amlodipin 150/10 mg (n=183) Aliskiren/Amlodipin 300/5 mg (n=178) Aliskiren/Amlodipin 300/10 mg (n=184)

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
aktivkontrolliert				
SPA100A2303 (non-Responder auf Aliskiren 300 mg)	ja	abgeschlossen	8 Wochen	Aliskiren/Amlodipin 300/10 mg (n=281) Aliskiren/Amlodipin 300/5 mg (n=274) Aliskiren 300 mg (n=260)
SPA100A2304 (non-responder auf Amlodipin 10 mg)	ja	abgeschlossen	8 Wochen	Aliskiren/Amlodipin 300/10 mg (n=277) Aliskiren/Amlodipin 150/10 mg (n=281) Amlodipin 10 mg (n=279)
SPA100A2306 (mittelschwere bis schwere Hypertonie)	ja	abgeschlossen	8 Wochen	Aliskiren/Amlodipin 300/10 mg (n=244) Amlodipin 10 mg (n=241)
SPA100A2307 (ACCELERATE: Initialtherapie versus Sequentielle Therapie)	ja	abgeschlossen	24 Wochen bis primärer Endpunkt, 32 Wochen insgesamt	Initialtherapie: Aliskiren/Amlodipin 150/5 mg über 8 Wochen > 300/10 mg über 24 Wochen ± HCT (n=620) Sequentielle Therapie: Aliskiren 150 mg über 8 Wochen > 300 mg über 8 Wochen > Aliskiren/ Amlodipin 300/10 mg über 16 Wochen ± HCT (n=318) Amlodipin 5 mg über 8 Wochen > 10 mg über 8 Wochen > Aliskiren/Amlodipin 300/10 mg über 16 Wochen ± HCT (n=316)
SPA100AUS01 (mittelschwere bis schwere Hypertonie bei Afroamerikanern)	ja	abgeschlossen	8 Wochen	Aliskiren/Amlodipin 300/10 mg (n=220) Amlodipin 10 mg (n=223)
SPA100AUS02 (Stufe 2 Hypertonie, ethnische Minoritäten)	ja	abgeschlossen	8 Wochen	Aliskiren/Amlodipin/HCT: forcierte Titration bis zu 300/10/25 mg (n=203) Aliskiren/Amlodipin: forcierte Titration bis zu 300/10 mg (n=209)
SAH100A2302 (3-fach Kombination versus verschiedene 2-fach Kombinationen)	ja	abgeschlossen	8 Wochen	Aliskiren/Amlodipin/HCT 150/5/12,5 mg über 4 Wochen > 300/10/25 mg über weitere 4 Wochen (n=310) Aliskiren/HCT 150/12,5 mg über 4 Wochen > 300/25 mg über weitere 4 Wochen (n=298) Amlodipin/HCT 5/12,5 mg über

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer	Therapiearme
				4 Wochen > 10/25 mg über weitere 4 Wochen (n=296) Aliskiren/Amlodipin 150/5 mg über 4 Wochen > 300/10 mg über weitere 4 Wochen (n=287)
SPP100A2305 Non-responder auf Amlodipin 5 mg)	ja	abgeschlossen	6 Wochen	Aliskiren 150 / Amlodipin 5 mg (n=187) Amlodipin 5 mg (n=180) Amlodipin 10 mg (n=178)
SPA100A1301 Japanische Population	nein	abgeschlossen	8 Wochen	Aliskiren/Amlodipin 150/5 mg (n=156 geplant) Aliskiren/Amlodipin 150/2,5 mg (n=156 geplant) Aliskiren 150 mg (n=156 geplant) Amlodipin 2.5 mg (n=156 geplant) Amlodipin 5 mg (n=156 geplant) Placebo (n=156 geplant)
SPP100G2301 Endpunktstudie APOLLO: Hypertonie in älteren Patienten:	nein	laufend	5 Jahre	Aliskiren 300+Amlodipin 5 oder HCT 25 mg (n=2750 geplant) Aliskiren 300 mg (n=2750 geplant) Amlodipin 5 oder HCT 25 mg (n=2750 geplant) Placebo (n=2750 geplant)
SPA100A2201	nein	abgebrochen	4 Wochen	Aliskiren/Amlodipin 300/10 mg (n=36 geplant) Amlodipin 10 mg (n=36 geplant)
SPP100A2239	nein	abgeschlossen	12 Wochen	Aliskiren 300 (n=ca. 25) Amlodipin 5 (n=ca. 25)
SPP100A2238 Part I: offene Studie, 2 Periodenstudie Part II: RCT	nein	Part I abgeschlossen Part II laufend	Part I: 2 x 4 Wochen Part II 12 Wochen	Part I (n=10) Aliskiren 300 mg Amlodipin 5 mg Part II: Aliskiren 300 mg (n=30) Amlodipin 5 mg (n=30)
RCT, aktivkontrolliert, lokale Studien, Investigator Initiated Trials				
SPP100AGB01	nein	abgebrochen	12 Wochen	Aliskiren/Ramipril/Amlodipin 300/10/10 mg (n=282 geplant*) Ramipril/Amlodipin 10/10 mg (n=282 geplant*) Aliskiren/Amlodipin 300/10 mg

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer	Therapiearme
				(n=282 geplant*) *:20 % der Patienten wurden eingeschlossen
SPP100AES02 (ALLMARK) PROBE Studie zu Remodelling/LVH und Biomarkern)	nein	laufend	36 Wochen	Aliskiren/Amlodipin/HCT: Titration bis zu 300/10/12,5 mg (n=ca. 150) Losartan/Amlodipin/HCT: Titration bis zu 100/10/12,5 mg (n=ca. 300)
SPP100AIT04T (PROBE Studie zur Renoprotektion)	nein	laufend	12 Wochen	Aliskiren 300 + Amlodipin 10 (n=85) Ramipril 10 + Amlodipin 10 (n= 85)
SPP100ACH01T (AVERT) offene RCT zur Kardioprotektion	nein	laufend	6 Wochen	Aliskiren 300 + Amlodipin 5-10 (n=20) HCT 25 + Amlodipin 5-10 (n=20)
SPP100AUS18T (RCT zu Insulinsensitivität USA)	nein	laufend	12 Wochen	Amlodipin + Placebo (n=15) Aliskiren 150 mg (n=15) Aliskiren 150 +Valsartan 160 mg (n=15)
Langzeitstudien				
SPP100A2323 (Aliskiren ± optional Amlodipin (offen) versus HCT ± optional Amlodipin (offen))	ja	abgeschlossen	26 Wochen	Aliskiren 150 mg über 3 Wochen > 300 mg über weitere 23 Wochen (ab Woche 7 optional Amlodipin 5-10 mg) (n=567) HCT 12,5 mg über 3 Wochen > 25 mg über weitere 23 Wochen (ab Woche 7 optional Amlodipin 5-10 mg) (n=557)
SPP100A2323E1 (doppelblinde Verlängerung von SPP100A2323)	ja	abgeschlossen	26 Wochen	Aliskiren 300 mg (und optional Amlodipin 5-10 mg) (n= 567) HCT 25 (und optional Amlodipin 5-10 mg) (n=557)

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-2 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus sollte nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 13.10.2011

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-2 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-3: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
SPA100A1104 (BV freie versus fixe Kombination)	Bioverfügbarkeits-/Bioäquivalenzstudien liefern wichtige Daten zur Pharmakokinetik der Wirkstoffe, haben jedoch zu kleine Fallzahlen, um relevante klinische Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit zu liefern. Außerdem wurden nur Einzeldosen untersucht (single dose study).
SPA100A2101 (galenische Varianten)	Bioverfügbarkeits-/Bioäquivalenzstudien liefern wichtige Daten zur Pharmakokinetik der Wirkstoffe, haben jedoch zu kleine Fallzahlen, um relevante klinische Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit zu liefern. Außerdem wurden nur Einzeldosen untersucht (single dose study).
SPA100A2102 (BV freie versus fixe Kombination)	Bioverfügbarkeits-/Bioäquivalenzstudien liefern wichtige Daten zur Pharmakokinetik der Wirkstoffe, haben jedoch zu kleine Fallzahlen, um relevante klinische Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit zu liefern. Außerdem wurden nur Einzeldosen untersucht (single dose study).
SPA100A2103 (BV freie versus fixe Kombination)	Bioverfügbarkeits-/Bioäquivalenzstudien liefern wichtige Daten zur Pharmakokinetik der Wirkstoffe, haben jedoch zu kleine Fallzahlen, um relevante klinische Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit zu liefern. Außerdem wurden nur Einzeldosen untersucht (single dose study).
SPA100A2104 (Effekt der Mahlzeiten auf BV)	Bioverfügbarkeits-/Bioäquivalenzstudien liefern wichtige Daten zur Pharmakokinetik der Wirkstoffe, haben jedoch zu kleine Fallzahlen, um relevante klinische Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit zu liefern. Außerdem wurden nur Einzeldosen untersucht (single dose study).
SAH100A2302	Studienarme erlauben keinen Vergleich zwischen der Kombinationstherapie Aliskiren/Amlodipin gegen eine der Einzelsubstanzen bzw. Placebo. Insofern tragen die Ergebnisse nichts zur spezifischen Fragestellung in diesem Dossier bei.
SPA100AUS02	Studienarme erlauben keinen Vergleich zwischen der Kombinationstherapie Aliskiren/Amlodipin gegen eine der Einzelsubstanzen bzw. Placebo. Insofern tragen die Ergebnisse nichts zur spezifischen Fragestellung in diesem Dossier bei.
SPA100A1301	Studie ist zwar abgeschlossen, dennoch bislang sind keine Ergebnisse vorhanden (kein Studienbericht verfügbar).
SPP100G2301	Studie läuft noch, bislang sind keine Ergebnisse vorhanden.
SPA100A2201	Diese Studie war inhaltlich identisch zu einer Studie, die von Prof. Fogari/Pavia, Italien, durchgeführt und veröffentlicht wurde (28). Somit wurde die Studie SPA100A2201 als redundant und als nicht mehr erforderlich angesehen. Sie wurde vorzeitig abgebrochen, aber es gab keine Sicherheitsbedenken zu dieser Studie. Bislang sind keine Ergebnisse vorhanden (kein Studienbericht verfügbar).
SPP100A2239	Studienarme erlauben keinen Vergleich zwischen der Kombinationstherapie Aliskiren/Amlodipin gegen eine der Einzelsubstanzen bzw. Placebo. Insofern tragen die Ergebnisse nichts zur spezifischen Fragestellung in diesem Dossier bei. Studie ist zwar abgeschlossen, dennoch bislang sind keine Ergebnisse vorhanden (kein Studienbericht verfügbar).
SPP100A2238	Studie wurde nicht vorzeitig abgebrochen, sondern es gibt einen Part I und einen Part II. Part I wurde erfolgreich beendet und bis jetzt als Abstract publiziert. Part I beinhaltete 10 Patienten. Da Part I erfolgreich beendet

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
	wurde, konnte Part II gestartet werden. Studienarme erlauben keinen Vergleich zwischen der Kombinationstherapie Aliskiren/Amlodipin gegen eine der Einzelsubstanzen bzw. Placebo. Insofern tragen die Ergebnisse nichts zur spezifischen Fragestellung in diesem Dossier bei.
SPP100AGB01	Studie wurde nach Einschluss von 20 % der Patienten abgebrochen, aufgrund von Rekrutierungsproblemen.
SPP100AES02 (ALLMARK)	Studie läuft noch, bislang sind keine Ergebnisse vorhanden. Studienarme erlauben keinen Vergleich zwischen der Kombinationstherapie Aliskiren/Amlodipin gegen eine der Einzelsubstanzen bzw. Placebo. Insofern tragen die Ergebnisse nichts zur spezifischen Fragestellung in diesem Dossier bei.
SPP100AIT04T	Studie läuft noch, bislang sind keine Ergebnisse vorhanden.
SPP100ACH01T (AVERT)	Studie läuft noch, bislang sind keine Ergebnisse vorhanden.
SPP100AUS18T (Insulinsensitivität)	Studie läuft noch, bislang sind keine Ergebnisse vorhanden.
SPP100A2323	Studienarme erlauben keinen Vergleich zwischen der Kombinationstherapie Aliskiren/Amlodipin gegen eine der Einzelsubstanzen bzw. Placebo. Insofern tragen die Ergebnisse nichts zur spezifischen Fragestellung in diesem Dossier bei.
SPP100A2323E1	Studienarme erlauben keinen Vergleich zwischen der Kombinationstherapie Aliskiren/Amlodipin gegen eine der Einzelsubstanzen bzw. Placebo. Insofern tragen die Ergebnisse nichts zur spezifischen Fragestellung in diesem Dossier bei.

Stellen Sie die abgebrochenen und laufenden Studien, die nicht in die Bewertung eingehen, in Anhang 4-D und Anhang 4-E dar.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

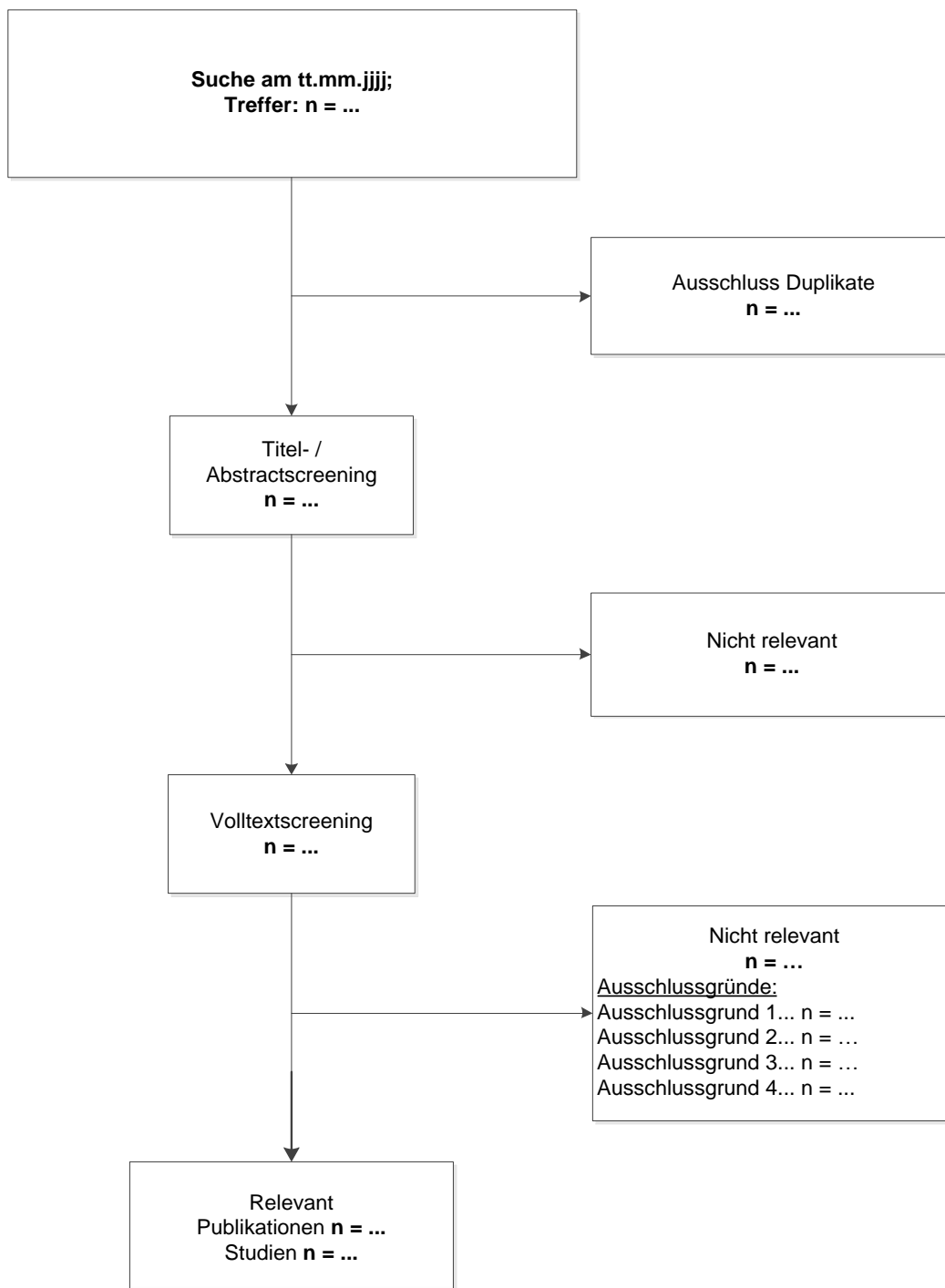
Sofern eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis dieser Recherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten 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 Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

Falls die Recherche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemeinsam mit der Recherche zu einer anderen Fragestellung (z. B. zu

indirekten Vergleichen) durchgeführt wurde, unterteilen Sie die Angaben zu relevanten Treffern und Studien entsprechend diesen Fragestellungen.

[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 der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.



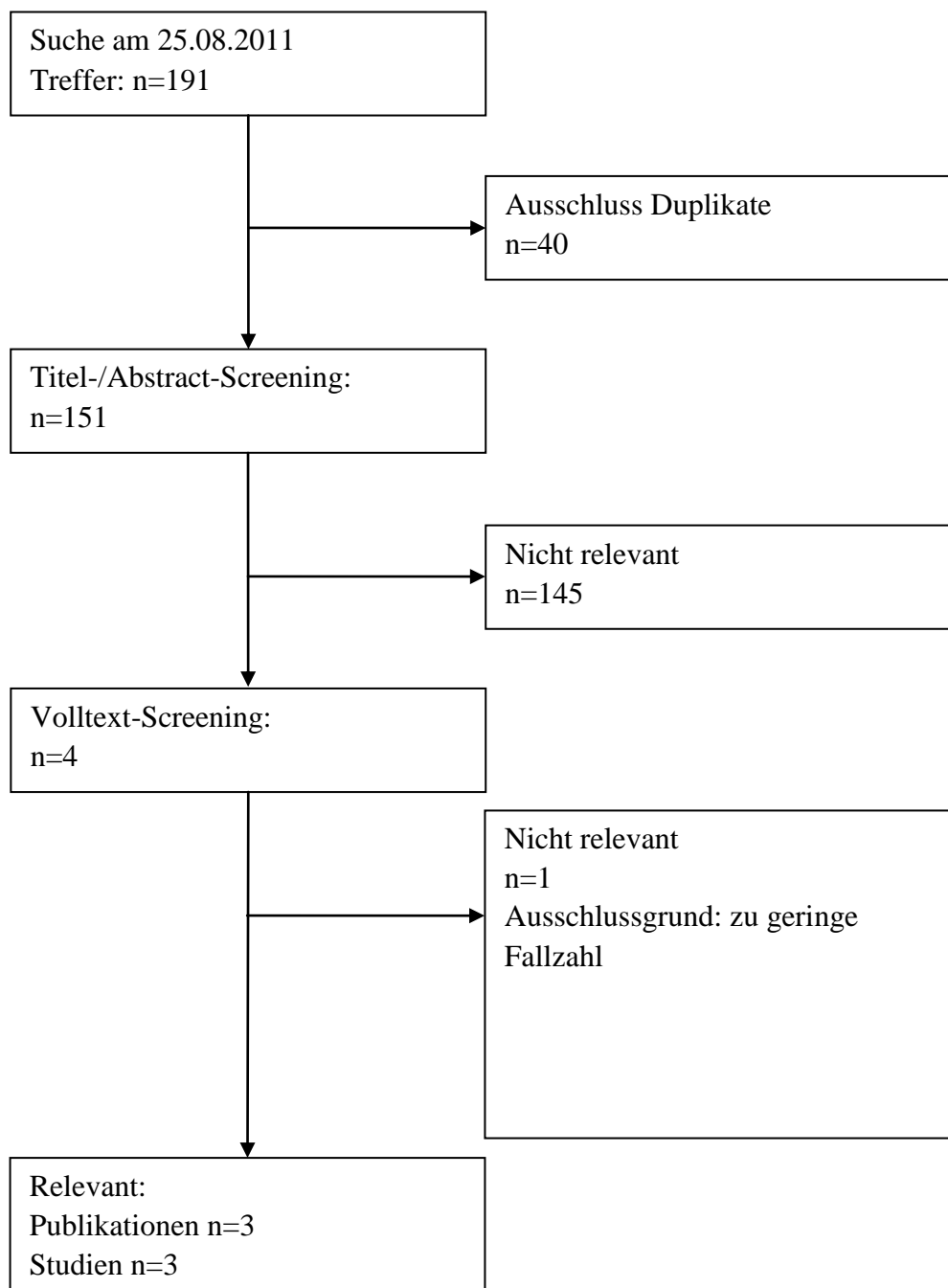


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Bewertung des Nutzens:

Für die Bewertung des Nutzens wurde eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt. Von den insgesamt 191 Treffern wurden 40 Dubletten eliminiert. Im Abstract-Screening zeigt sich, dass nur 4 der gefundenen Studien zu den vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien für

die Nutzenbewertung passten. Bei 1 der eingeschlossenen Studien (Fogari et al., 2011 (28) siehe Anhang 4-C)) zeigte sich jedoch im Volltextscreening, dass die Stichprobengröße der tatsächlich behandelten Patienten unter den vordefinierten n=100 lag. Somit verbleiben 3 Publikationen respektive Studien zum Einschluss in die Nutzenbewertung von Rasilamlo. Alle diese Veröffentlichungen (Brown et al. (2011) (29), Drummond et al. (2007) (30), Black et al. (2011) (31)) berichten die Ergebnisse von Studien, die bereits in der Liste des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (SPA100A2307, SPA100A2305 und SPA100AUS01 siehe Tabelle 4-2). Somit kommen aus der bibliografischen Literaturrecherche keine Studien zu den Studien des pharmazeutischen Unternehmers hinzu.

Bewertung des Zusatznutzens:

Für die Bewertung des Zusatznutzens wurde eine bibliographische Literaturrecherche durchgeführt. Da die resultierenden Studien unter Abschnitt 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen eingeordnet wurden, findet sich auch dort die Beschreibung der bibliografischen Literaturrecherche.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-2) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde (sofern eine solche durchgeführt 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.

Bewertung des Nutzens:

Die Zulassungsstudien und die von Novartis gesponserten bzw. finanziell unterstützten Studien liegen dem pharmazeutischen Unternehmer in vollem Umfang vor. Es wurden in Studienregistern keine zusätzlichen Studien identifiziert. Die Identifikationsorte zu den Studien aus Clinicaltrials.gov und ICTRP sind in Tabelle 4-4 (Stand der Information: 12.10.2011) aufgeführt.

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

Studienbezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecher- che identifiziert (ja / nein / n. d. ^b)
placebokontrolliert			
SPA100A2305	clinicaltrials.gov [NCT00739973 (32): Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse], ICTRP [NCT00739973 (33): Studienregistereintrag]	ja	nein
aktivkontrolliert			
SPA100A2303	clinicaltrials.gov [NCT00777946 (34): Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse], ICTRP [NCT00777946 (35): Studienregistereintrag]	ja	nein
SPA100A2304	clinicaltrials.gov [NCT00778921 (36): Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse], ICTRP [NCT00778921 (37): Studienregistereintrag]	ja	nein
SPA100A2306	clinicaltrials.gov [NCT00841672 (38): Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse], ICTRP [NCT00841672 (39): Studienregistereintrag]	ja	nein
SPA100A2307	clinicaltrials.gov [NCT00797862 (40): Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse], ICTRP [NCT00797862 (41): Studienregistereintrag]	ja	ja
SPA100AUS01	clinicaltrials.gov [NCT00853957 (42): Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse], ICTRP [NCT00853957 (43): Studienregistereintrag]	ja	ja
SPP100A2305	clinicaltrials.gov [NCT00219076 (44): Studienregistereintrag], ICTRP [NCT00219076 (45): Studienregistereintrag]	ja	ja
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt.			

Bewertung des Zusatznutzens:

In der Registersuchen am 10.10.2011 (ICTRP) und 12.10.2001 (clinicaltrials.gov und clinicalstudyresults.org) (siehe Anhang 4-B) wurden keine RCT zum Vergleich freie versus fixe Antihypertensiva-Kombinationen identifiziert.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Datenquellen. 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 4-5: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gespon-serte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert						
SPA100A 2305	ja	ja	nein	ja [M4A_SPA 100A2305_Studienbericht.pdf (46)]	ja [clinicaltrials.gov NCT00739973 (32), ICTRP NCT00739973 (33)]	nein
aktivkontrolliert						
SPA100A 2303	ja	ja	nein	ja [M4A_SPA 100A2303_Studienbericht.pdf (47)]	ja [clinicaltrials.gov NCT00777946 (34), ICTRP NCT00777946 (35)]	nein
SPA100A 2304	ja	ja	nein	ja [M4A_SPA 100A2304_Studienbericht.pdf (48)]	ja [clinicaltrials.gov NCT00778921 (36), ICTRP NCT00778921 (37)]	nein
SPA100A 2306	ja	ja	nein	ja [M4A_SPA 100A2306_Studienbericht.pdf (49)]	ja [clinicaltrials.gov NCT00841672 (38), ICTRP NCT00841672 (39)]	nein
SPA100A 2307 (ACCELERATE)	ja	ja	nein	ja [M4A_SPA 100A2307_Studienbericht.pdf (50)]	ja [clinicaltrials.gov NCT00797862 (40), ICTRP NCT00797862 (41)]	ja [Brown MJ et al., 2011 (29)]
SPA100A US01	ja	ja	nein	ja [M4A_SPA 100AUS01_Studienbericht.pdf (51)]	ja [clinicaltrials.gov NCT00853957 (42), ICTRP NCT00853957 (43)]	ja [Black HR et al., 2011 (31)]
SPP100A 2305	ja	ja	nein	ja [M4A_SPP 100A2305_Studienbericht.pdf (52)]	ja [clinicaltrials.gov NCT00219076 (44), ICTRP NCT00219076 (45)]	ja [Drummond W et al., 2007 (30)]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</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. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
RCT in Phase II bis IV						
placebokontrolliert						
SPA100A2305	RCT, doppelblind, placebokontrolliert, parallel; multifaktoriell	Patienten mit essenziellem Bluthochdruck (DBD \geq 95 und $<$ 110 mmHg)	Placebo (n=198) Aliskiren 150 mg (n=193) Aliskiren 300 mg (n=201) Amlodipin 5 mg (n=184) Amlodipin 10 mg (n=179) Aliskiren/Amlodipin 150/5 mg (n=179) Aliskiren/Amlodipin 150/10 mg (n=179) Aliskiren/Amlodipin 300/5 mg (n=175) Aliskiren/Amlodipin 300/10 mg (n=183)	Auswaschphase 3 Tage, 2-4 Wochen einfachblinde Placebophase Nach Randomisierung Behandlung: 8 Wochen	Zentren: Argentinien, Australien, Kanada, Kolumbien, Dänemark, Finnland, Griechenland, Italien, Mexiko, Panama, Peru, Rumänien, Russland, Südafrika, Spain, Schweden, Taiwan, USA. 22.09.2008 bis 27.05.2009	primär: DBD nach Woche 8 sekundär: SBD; BD-Kontrollraten; 24-h ABDM; Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse)
aktivkontrolliert						
SPA100A2303	RCT, doppelblind, parallel	Patienten mit essenziellem Bluthochdruck, die nicht adäquat auf Aliskiren 300 mg Monotherapie reagieren (DBD \geq 90 und $<$ 110 mmHg)	Aliskiren/Amlodipin 300/10 mg (n=281) Aliskiren/Amlodipin 300/5 mg (n=274) Aliskiren 300 mg (n=260)	Auswaschphase: 7 Tage Behandlung: 4 Wochen einfachblind, nach Randomisierung 8 Wochen doppelblind	Zentren: Estland, Frankreich, Island, Indien, Italien, Südkorea, Litauen, Spanien und Venezuela 15.10.2008 bis 28.05.2009	primär: DBD nach Woche 8 sekundär: SBD; BD-Kontrollraten; Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse)

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
SPA100A2304	RCT, doppelblind, parallel	Patienten mit essenziellem Bluthochdruck, die nicht adäquat auf Amlodipin 10 mg Monotherapie reagieren (DBD \geq 90 und $<$ 110 mmHg)	Aliskiren/Amlodipin 300/10 mg (n=277) Aliskiren/Amlodipin 150/10 mg (n=281) Amlodipin 10 mg (n=279)	Auswaschphase: 7 Tage Behandlung: 4 Wochen einfachblind, nach Randomisierung 8 Wochen doppelblind	Zentren: Argentinien, Deutschland, Norwegen, Polen, Slowakei, Schweden und Türkei 16.10.2008 bis 08.06.2009	primär: DBD nach Woche 8 sekundär: SBD; BD-Kontrollraten; Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse)
SPA100A2306	RCT, doppelblind, parallel	Patienten mit essenziellem mittelschwerem bis schwerem Bluthochdruck (SBD \geq 160 und $<$ 200 mmHg)	Aliskiren/Amlodipin 300/10 mg (n=244) Amlodipin 10 mg (n=241)	Auswaschphase: 1-4 Wochen Nach Randomisierung Behandlung: 1 Woche Titration, dann 7 Wochen doppelblind	Zentren: Deutschland, Russland, Spanien, Philippinen, Rumänien, Singapur 21.01.2009 bis 09.09.2009	primär: SBD nach Woche 8 sekundär: DBD; BD-Kontrollraten; Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse)
SPA100A2307 (ACCELERATE)	RCT, doppelblind, parallel	Patienten mit essenziellem Bluthochdruck (SBD \geq 150 und $<$ 180 mmHg), im Vergleich Initialtherapie zur sequentiellen Therapie	Initialtherapie mit Kombination Aliskiren/Amlodipin 150/5 mg über 8 Wochen $>$ 300/10 mg über 24 Wochen \pm HCT 12,5 mg oder Placebo (n=620) Sequentielle Therapie Aliskiren 150 mg über 8 Wochen $>$ 300 mg über 8 Wochen $>$ Aliskiren/Amlodipin 300/10 mg über 16 Wochen \pm HCT (n=318)	Auswaschphase/Run-in Phase: 4 Wochen einfachblind Nach Randomisierung Behandlung: 32 Wochen doppelblind	Zentren: Deutschland, Frankreich, Griechenland, Schweiz, Kanada, Costa Rica, Guatemala, Venezuela, Großbritannien, Südafrika 27.11.2008 bis 13.04.2010	primär: mittlere SBD Reduktion nach 8, 16, 24 Wochen oder mittlere Blutdruckreduktion nach 24 Wochen sekundär: SBD; BD-Kontrollraten; Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse)

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
			Amlodipin 5 mg über Wochen > 10 mg über 8 Wochen > Aliskiren/ Amlodipin 300/10 mg über 16 Wochen ± HCT 12,5 mg oder Placebo (n=316)			
SPA100AUS01	RCT, doppelblind, parallel	Afroamerikanische Patienten mit essenziellem Bluthochdruck der Stufe 2 (SBD \geq 160 und <200 mmHg)	Aliskiren/Amlodipin 300/10 mg (n=220) Amlodipin 10 mg (n=223)	Auswaschphase: 1-4 Wochen Nach Randomisierung Behandlung: 8 Wochen doppelblind	Zentren: USA 24.02.2009 bis 10.08.2009	primär: SBD nach Woche 8 sekundär: DBD; BD-Kontrollraten; 24-h ABDM; Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse); Anteil der Patienten mit peripherem Ödem (Daten werden zur Nutzenbewertung nicht herangezogen)
SPP100A2305	RCT, doppelblind, parallel	Patienten mit essenziellem Bluthochdruck, die nicht adäquat auf Amlodipin 5 mg Monotherapie reagieren (DBD \geq 90 mmHg)	Aliskiren 150 und Amlodipin 5 mg (n=187) Amlodipin 5 mg (n=180) Amlodipin 10 mg (n=178)	Auswaschphase: 2-4 Wochen Behandlung: 4 Wochen einfachblind, nach Randomisierung 6 Wochen doppelblind	Zentren: Dänemark, Deutschland, Griechenland, Korea, Malaysia, Slowakei, Südafrika, USA 09.02.2005 bis 24.10.2005	primär: DBD nach Woche 6 sekundär: SBD; BD-Kontrollraten; Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse); Veränderung der PRA (Daten werden zur Nutzenbewertung nicht herangezogen)

Tabelle 4-7: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2 (ggf. weitere Gruppen)	Gruppe 3 (ggf. weitere Gruppen)	Studiendesign
placebokontrolliert				
SPA100A 2305	Placebo	Aliskiren 150 mg, Aliskiren 300 mg, Amlodipin 5 mg, Amlodipin 10 mg	Aliskiren/Amlodipin 150/5 mg, Aliskiren/Amlodipin 150/10 mg, Aliskiren/Amlodipin 300/5 mg, Aliskiren/Amlodipin 300/10 mg,	3 Tage wash-out, dann 2-4 Wochen einfach-verblindete Placebo run-in Behandlung, dann Randomisierung 1:1:1:1:1:1:1:1 für 8-wöchige doppelblinde Behandlung in einer der 9 genannten Gruppen
aktivkontrolliert				
SPA100A 2303	Aliskiren/Amlodipin 300/10 mg	Aliskiren/Amlodipin 300/5 mg	Aliskiren 300 mg	7 Tage wash-out, dann 4 Wochen einfach-verblindete run-in Behandlung mit Aliskiren 300mg, Non-Responder dann Randomisierung 1:1:1 für 8-wöchige doppelblinde Behandlung in einer der 3 genannten Gruppen
SPA100A 2304	Aliskiren/Amlodipin 300/10 mg	Aliskiren/Amlodipin 150/10 mg	Amlodipin 10 mg	7 Tage wash-out, dann 4 Wochen einfach-verblindete run-in Behandlung mit Amlodipin 10mg, Non-Responder dann Randomisierung 1:1:1 für 8-wöchige doppelblinde Behandlung in einer der 3 genannten Gruppen
SPA100A 2306	Aliskiren/Amlodipin 300/10 mg	Amlodipin 10 mg	(entfällt)	1-4 Wochen Wash-out, nach Randomisierung 1:1 für 8 Wochen doppelblinde Behandlung (davon 1 Woche Titration)
SPA100A 2307 (ACCELERATE)	Aliskiren/Amlodipin-basierend (Therapiebeginn mit Kombination)	Aliskiren-basierend (Therapiebeginn mit Monotherapie)	Amlodipin-basierend (Therapiebeginn mit Monotherapie)	4 Wochen Wash-out/run-in, einfachblind, nach Randomisierung 2:1:1 in eine der Behandlungsgruppen (davon 8 Wochen niedrig dosiert, dann 8 Wochen höher dosiert, schließlich Switch aller Patienten auf die Kombination: gesamte doppelblinde Phase 32 Wochen)

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2 (ggf. weitere Gruppen)	Gruppe 3 (ggf. weitere Gruppen)	Studiendesign
SPA100A US01	Aliskiren/Amlodipin 300/10 mg	Amlodipin 10 mg	(entfällt)	1-4 Wochen Wash-out, dann nach Randomisierung 1:1 in eine der Behandlungsgruppen 8-wöchige doppelblinde Therapie in einer der beiden Gruppen
SPP100A 2305	Aliskiren 150 und Amlodipin 5 mg	Amlodipin 5 mg	Amlodipin 10 mg	Auswaschphase: 2-4 Wochen, Behandlung mit Amlodipin 5 mg einfachblind, Non-Responder dann Randomisierung 1:1:1 6 Wochen doppelblind

Tabelle 4-8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	n	Alter (Jahre) M ± SD	Geschlecht w /m (%)	Blutdruck (SBD/DBD) bei Baseline (mmHg) M ± SD	Dauer Hyper-tonie (Jahre) M ± SD	Diabetes mellitus (%)
RCT						
placebokontrolliert						
SPA100A2305						
Placebo	198	53,7 ± 10,3	54,5/45,5	157,2 ± 12,1/ 99,6 ± 3,9	7,1 ± 6,8	7,6
Aliskiren 150 mg	195	54,3 ± 11,1	39,0/61,0	156,5 ± 12,5/ 99,7 ± 3,6	7,2 ± 6,5	12,8
Aliskiren 300 mg	203	54,0 ± 10,0	53,2/46,8	158,9 ± 11,1/ 100,1 ± 3,7	8,2 ± 7,2	11,8
Amlodipin 5 mg	185	54,2 ± 11,6	46,5/53,5	157,2 ± 10,9/ 99,7 ± 3,6	7,4 ± 6,6	9,2
Amlodipin 10mg	181	55,0 ± 10,3	51,9/48,1	157,6 ± 11,9/ 100,1 ± 4,1	8,2 ± 7,2	6,1
Aliskiren/Amlodipin 150/5 mg	181	53,9 ± 10,8	46,4/53,6	158,1 ± 11,2/ 99,9 ± 3,6	8,9 ± 7,9	11,6
Aliskiren/Amlodipin 150/10 mg	183	53,0 ± 10,6	52,5/47,5	156,5 ± 11,8/ 99,4 ± 4,2	7,8 ± 7,2	16,4
Aliskiren/Amlodipin 300/5 mg	178	54,8 ± 10,3	56,2/43,8	156,8 ± 11,4/ 99,6 ± 3,7	7,4 ± 6,3	9,6
Aliskiren/Amlodipin 300/10 mg	184	54,4 ± 10,9	42,4/57,6	157,0 ± 11,7/ 99,5 ± 3,8	8,0 ± 8,0	13,6
aktivkontrolliert						
SPA100A2303						
Aliskiren/Amlodipin 300/10 mg	283	54,6 ± 10,7	42,4/57,6	151,7 ± 12,5/ 96,2 ± 5,1	7,9 ± 6,5	9,9
Aliskiren/Amlodipin 300/5 mg	277	54,4 ± 10,7	36,5/63,5	150,8 ± 12,8/ 96,5 ± 5,1	7,9 ± 6,7	10,1
Aliskiren 300 mg	260	54,7 ± 11,0	39,6/60,4	151,9 ± 12,9/ 96,3 ± 4,4	7,6 ± 6,5	13,8
SPA100A2304						
Aliskiren/Amlodipin 300/10 mg	279	55,2 ± 10,2	41,6/58,4	149,7 ± 12,0/ 94,4 ± 4,0	8,3 ± 7,7	17,9
Aliskiren/Amlodipin 150/10 mg	285	54,4 ± 10,7	39,6/60,4	151,7 ± 11,6/ 94,8 ± 3,9	8,2 ± 7,4	13,3

Studie Gruppe	n	Alter (Jahre) M ± SD	Geschlecht w /m (%)	Blutdruck (SBD/DBD) bei Baseline (mmHg) M ± SD	Dauer Hyper- tonie (Jahre) M ± SD	Diabetes mellitus (%)
Amlodipin 10 mg	283	54,3 ± 10,9	35,0/65,0	149,4 ± 11,7/ 94,6 ± 4,1	7,8 ± 7,8	13,1
SPA100A2306						
Aliskiren/Amlodipin 300/10 mg	244	59 ± 10,4	55,7/44,3	171,0 ± 9,2/ 94,3 ± 10,6	8 ± 7,2	11,1
Amlodipin 10 mg	241	59 ± 10,8	57,7/42,3	171,8 ± 9,6/ 95,6 ± 10,5	8 ± 7,3	12,0
SPA100A2307						
Aliskiren/Amlodipin- basiert 150/5 mg > 300/10 mg > ggf. HCT add-on	620	58,1 ± 10,8	49,2/50,8	161,8 ± 8,4/ 92,5 ± 9,0	9,5 ± 8,1	12,4
Aliskiren-basiert 150 mg > 300 mg > Kom- bination 300/10 mg > ggf. HCT add-on	318	58,4 ± 10,8	48,4/51,6	161,2 ± 8,5/ 92,0 ± 10,6	9,0 ± 7,6	13,2
Amlodipin-basiert 5 mg > 10 mg > Kom- bination 300/10 mg > ggf. HCT add-on	316	58,1 ± 10,9	50,6/49,4	161,1 ± 8,2/ 93,0 ± 9,1	9,0 ± 7,9	11,7
SPA100AUS01						
Aliskiren/Amlodipin 300/10 mg	220	53,2 ± 9,3	55,9/44,1	167,4 ± 8,2/ 96,2 ± 9,5	n. b.	18,6
Amlodipin 10 mg	223	52,4 ± 10,6	51,6/48,4	167,4 ± 8,1/ 97,2 ± 8,2	n. b.	17,0
SPP100A2305						
Aliskiren 150 und Amlodipin 5 mg	187	53 ± 11,9	43,9/56,1	150,5 ± 11,1 95,7 ± 4,4	8 ± 7,6	13,9
Amlodipin 5 mg	180	54 ± 10,9	47,2/52,8	150,5 ± 13,2 96,2 ± 4,8	8 ± 6,8	14,4
Amlodipin 10 mg	178	54 ± 10,6	48,3/51,7	150,8 ± 12,0 96,5 ± 4,5	8 ± 7,5	15,2

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

Die oben aufgeführten RCT sind allesamt Bestandteil des Zulassungsdossiers für Rasilamlo. Sie untersuchen die blutdrucksenkende Wirkung der Kombinationen in verschiedenen Konstellationen und Patientengruppen, beispielsweise in der Initialtherapie (Studie SPA100A2305, SPA1002307), als add-on Therapie (Studie SPA100A2303 und

SPA100A2304), bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Hypertonie (SPA100A2306, SPA100AUS01), bei Afroamerikanern (SPA100AUS01), sowie in niedriger Dosierung (SPP100A2305).

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

Tabelle 4-9: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
Phase II bis III							
placebokontrolliert							
SPA100A2305	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
aktivkontrolliert							
SPA100A2303	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
SPA100A2304	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
SPA100A2306	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
SPA100A2307	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
SPA100AUS01	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
SPP100A2305	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die in der obigen Tabelle aufgeführten Studien wurden als Zulassungsstudien für Rasilamlo konzipiert und somit bereits in der Konzeptionsphase mit den Zulassungsbehörden abgestimmt. Alle Studien erfüllen in vollem Umfang die methodischen Anforderungen für randomisierte kontrollierte Studien. Für alle Studien sind die Studienberichte beigefügt.

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 4-10: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Gesundheits- bezogene Lebens- qualität	Senkung SBD /DBD	Blutdruck- normalisie- rung	24-h BD- Senkung in ABDM	Uner- wünschte Ereignisse
Phase II bis III						
placebokontrolliert						
SPA100A2305	nein	nein	ja	ja	ja	ja
aktivkontrolliert						
SPA100A2303	nein	nein	ja	ja	nein	ja
SPA100A2304	nein	nein	ja	ja	nein	ja
SPA100A2306	nein	nein	ja	ja	nein	ja
SPA100A2307	nein	nein	ja	ja	nein	ja
SPA100AUS01	nein	nein	ja	ja	ja	ja
SPP100A2305	nein	nein	ja	ja	nein	ja

4.3.1.3.1 Blutdrucksenkung – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung

- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und 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). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-11: Operationalisierung von “Mittlere Blutdrucksenkung zwischen Ausgangs- und Abschlussvisite“

Studie	Operationalisierung
placebokontrolliert	
SPA100A2305	Mittlere Blutdrucksenkung (SBD/DBD im Sitzen, Mehrfachmessung mit validiertem Messgerät) zwischen Ausgangs- und Abschlussvisite.
aktivkontrolliert	
SPA100A2303	Mittlere Blutdrucksenkung (SBD/DBD im Sitzen, Mehrfachmessung mit validiertem Messgerät) zwischen Ausgangs- und Abschlussvisite.
SPA100A2304	Mittlere Blutdrucksenkung (SBD/DBD im Sitzen, Mehrfachmessung mit validiertem Messgerät) zwischen Ausgangs- und Abschlussvisite.
SPA100A2306	Mittlere Blutdrucksenkung (SBD/DBD im Sitzen, Mehrfachmessung mit validiertem Messgerät) zwischen Ausgangs- und Abschlussvisite.
SPA100A2307	Mittlere Blutdrucksenkung (SBD/DBD im Sitzen, Mehrfachmessung mit validiertem Messgerät) zwischen Ausgangs- und Abschlussvisite.
SPA100AUS01	Mittlere Blutdrucksenkung (SBD/DBD im Sitzen, Mehrfachmessung mit validiertem Messgerät) zwischen Ausgangs- und Abschlussvisite.
SPP100A2305	Mittlere Blutdrucksenkung (SBD/DBD im Sitzen, Mehrfachmessung mit validiertem Messgerät) zwischen Ausgangs- und Abschlussvisite.

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

Tabelle 4-12: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mittlere Blutdrucksenkung zwischen Ausgangs- und Abschlussvisite“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
placebokontrolliert						
SPA100A2305	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
aktivkontrolliert						
SPA100A2303	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
SPA100A2304	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
SPA100A2306	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
SPA100A2307	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
SPA100AUS01	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
SPP100A2305	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich bei allen genannten Studien um Zulassungsstudien zu Rasilamlo, die vollumfänglich nach aktuellen methodischen Standards geplant, durchgeführt, ausgewertet und berichtet wurden. Sie erfüllen die Kriterien für ein niedriges Verzerrungspotenzial (siehe Tabelle 4-12).

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.

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

Tabelle 4-13: Ergebnisse für „Mittlere Blutdrucksenkung zwischen Ausgangs- und Abschlussvisite“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	BD an Ausgangs- visite M ± SD	BD an Abschluss- visite M ± SD	BD-Senkung Adjustierte Differenz M ± SE	Vergleich gegen Placebo Adjustierte Mittelwert- differenz (95 %-KI), p-Wert	Vergleich gegen Aliskiren ^a Adjustierte Mittelwert- differenz (95 %-KI), p-Wert	Vergleich gegen Amlodipin ^b Adjustierte Mittelwert- differenz (95 %-KI), p-Wert
placebokontrolliert						
SPA100A2305 (ITT) – DBD^c						
Placebo (n=198)	99,6 ± 3,91	93,3 ± 9,16	-5,4 ± 0,62			
Ali 150 mg (n=193)	99,6 ± 3,51	91,2 ± 9,05	-8,0 ± 0,63	-2,64 (-4,37; -0,91), p=0,003		
Ali 300 mg (n=201)	100,1 ± 3,71	89,1 ± 9,76	-10,2 ± 0,62	-4,85 (-6,55; -3,14), p<0,001		
Amlo 5 mg (n=184)	99,7 ± 3,63	88,5 ± 8,40	-11,0 ± 0,65	-5,66 (-7,40; -3,91), p<0,001		
Amlo 10 mg (n=179)	100,1 ± 4,10	86,1 ± 8,60	-13,8 ± 0,66	-8,47 (-10,24; -6,71), p<0,001		
Ali/Amlo 150/5 mg (n=179)	99,9 ± 3,60	85,6 ± 9,17	-14,0 ± 0,66	-8,63 (-10,39; -6,87), p<0,001	-6,00 (-7,77; -4,22), p<0,001	-2,98 (-4,77; -1,19), p=0,001
Ali/Amlo 150/10 mg (n=179)	99,6 ± 3,62	83,5 ± 7,73	-16,2 ± 0,66	-10,81 (-12,57; -9,05), p<0,001	-8,17 (-9,94; -6,40), p<0,001	-2,33 (-4,14; -0,53), p=0,011
Ali/Amlo 300/5 mg (n=175)	99,6 ± 3,71	85,0 ± 9,77	-15,0 ± 0,66	-9,64 (-11,41; -7,87), p<0,001	-4,79 (-6,56; -3,03), p<0,001	-3,98 (-5,78; -2,18), p<0,001
Ali/Amlo 300/10 mg (n=183)	99,5 ± 3,78	82,8 ± 7,41	-16,5 ± 0,65	-11,10 (-12,85; -9,35), p<0,001	-6,26 (-8,00; -4,51), p<0,001	-2,63 (-4,42; -0,83), p=0,004
SPA100A 2305 (ITT) – SBD						
Placebo (n=198)	157,2 ± 12,07	148,6 ± 15,90	-6,8 ± 1,00			
Ali 150 mg (n=193)	156,5 ± 12,58	145,6 ± 14,39	-10,7 ± 1,01	-3,88 (-6,66; -1,11), p=0,006		
Ali 300 mg (n=201)	158,9 ± 11,06	141,3 ± 14,91	-15,4 ± 0,99	-8,58 (-11,32; -5,83), p<0,001		
Amlo 5 mg (n=184)	157,2 ± 10,88	141,2 ± 14,01	-15,8 ± 1,04	-9,03 (-11,84; -6,22), p<0,001		
Amlo 10 mg (n=179)	157,6 ± 11,85	136,7 ± 13,10	-21,0 ± 1,05	-14,25 (-17,07; -11,4), p<0,001		
Ali/Amlo 150/5 mg (n=179)	158,1 ± 11,17	136,8 ± 13,60	-20,6 ± 1,05	-13,85 (-16,68; -11,0), p<0,001	-9,97 (-12,81; -7,12), p<0,001	-4,82 (-7,70; -1,94), p=0,001
Ali/Amlo 150/10 mg (n=179)	156,7 ± 11,61	133,0 ± 13,44	-23,9 ± 1,05	-17,08 (-19,91; -14,3), p<0,001	-13,2 (-16,04; -10,4), p<0,001	-2,83 (-5,73; 0,07), p=0,056
Ali/Amlo 300/5 mg (n=175)	156,8 ± 11,38	135,5 ± 14,91	-21,8 ± 1,06	-15,03 (-17,88; -12,2), p<0,001	-6,45 (-9,29; -3,62), p<0,001	-6,00 (-8,90; -3,11), p<0,001
Ali/Amlo 300/10 mg (n=183)	157,0 ± 11,72	133,0 ± 12,66	-23,2 ± 1,04	-16,40 (-19,21; -13,6), p<0,001	-7,82 (-10,63; -5,02), p<0,001	-2,16 (-5,04; 0,73), p=0,143

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

Studie	BD an Ausgangs- visite M ± SD	BD an Abschluss- visite M ± SD	BD-Senkung Adjustierte Differenz M ± SE	Vergleich gegen Placebo Adjustierte Mittelwert- differenz (95 %-KI), p-Wert	Vergleich gegen Aliskiren ^a Adjustierte Mittelwert- differenz (95 %-KI), p-Wert	Vergleich gegen Amlodipin ^b Adjustierte Mittelwert- differenz (95 %-KI), p-Wert
aktivkontrolliert						
SPA100A2303 (ITT) – DBD						
Ali/Aml 300/10 mg (n=281)	96,3 ± 4,38	82,9 ± 7,70	-13,1 ± 0,46	--	-7,23 (-8,49; -5,98), p<0,001	--
Ali/Aml 300/5 mg (n=274)	96,5 ± 5,10	85,5 ± 7,80	-10,5 ± 0,47		-4,71 (-5,97; -3,45), p<0,001	
Ali 300 mg (n=260)	96,3 ± 4,42	90,0 ± 9,21	-5,8 ± 0,48			
SPA100A2303 (ITT) – SBD						
Ali/Aml 300/10 mg (n=281)	151,8 ± 12,37	133,4 ± 13,78	-18,0 ± 0,78	--	-11,62 (-13,73; -9,51), p<0,001	--
Ali/Aml 300/5 mg (n=274)	150,7 ± 12,64	136,3 ± 13,16	-14,4 ± 0,79		-8,01 (-10,13; -5,88), p<0,001	
Ali 300 mg (n=260)	151,9 ± 12,90	145,0 ± 16,76	-6,4 ± 0,81			
SPA100A2304 (ITT) – DBD						
Ali/Aml 300/10 mg (n=277)	94,4 ± 3,97	83,5 ± 7,89	-10,99 ± 0,46	--	--	-3,76 (-5,03; -2,50), p<0,0001
Ali/Aml 150/10 mg (n=281)	94,9 ± 3,78	85,8 ± 7,85	-8,95 ± 0,46			-1,72 (-2,98; -0,46), p=0,0077
Aml 10 mg (n=279)	94,6 ± 3,93	87,5 ± 7,52	-7,2 ± 0,46			
SPA100A2304 (ITT) – SBD						
Ali/Aml 300/10 mg (n=277)	149,7 ± 11,98	135,7 ± 12,97	-14,4 ± 0,68	--	--	-6,22 (-8,09; -4,35), p<0,0001
Ali/Aml 150/10 mg (n=281)	151,9 ± 11,47	140,5 ± 13,83	-11,0 ± 0,68			-2,81 (-4,69; -0,94), p=0,0033
Aml 10 mg (n=279)	149,4 ± 11,68	141,6 ± 13,44	-8,2 ± 0,68			
SPA100A2306 (ITT) – DBD						
Ali/Aml 300/10 mg (n=233)	94,2 ± 10,62	78,3 ± 10,48	-16,1 ± 0,56	--	--	-3,83 (-5,33; -2,32), p<0,0001
Aml 10 mg (n=230)	95,3 ± 10,45	82,7 ± 9,96	-12,3 ± 0,56			
SPA100A2306 (ITT) – SBD						
Ali/Aml 300/10 mg (n=233)	171,1 ± 9,26	132,9 ± 15,05	-37,7 ± 0,94	--	--	-7,09 (-9,62; -4,56), p<0,0001
Aml 10 mg (n=230)	171,8 ± 9,59	140,3 ± 14,13	-30,6 ± 0,94			
SPA100A2307 (ITT) – DBD – Woche 24						
Ali/Aml (n=617)	92,4 ± 9,03	78,8 ± 8,74	-13,6 ± 0,32	--	-0,41 (-1,46; 0,64), p=0,4424	-1,38 (-2,47; -0,29), p=0,0128
Ali (n=315)	92,1 ± 10,50	78,8 ± 9,48	-13,2 ± 0,43			
Aml (n=315)	93,0 ± 9,14	80,6 ± 9,22	-12,3 ± 0,46			

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

Studie	BD an Ausgangsvisite M ± SD	BD an Abschlussvisite M ± SD	BD-Senkung Adjustierte Differenz M ± SE	Vergleich gegen Placebo Adjustierte Mittelwertdifferenz (95 %-KI), p-Wert	Vergleich gegen Aliskiren ^a Adjustierte Mittelwertdifferenz (95 %-KI), p-Wert	Vergleich gegen Amlodipin ^b Adjustierte Mittelwertdifferenz (95 %-KI), p-Wert
SPA100A2307 (ITT) – SBD – Woche 24						
Ali/Aml (n=617)	161,8 ± 8,39	133,5 ± 12,75	-27,4 ± 0,55	--	-1,03 (-2,83; 0,76), p=0,2588	-1,85 (-3,71; 0,01), p=0,0516
Ali (n=315)	161,2 ± 8,21	134,4 ± 13,09	-26,3 ± 0,74			
Aml (n=315)	161,0 ± 7,98	134,9 ± 13,30	-25,5 ± 0,78			
SPA100AUS01 (ITT) – DBD						
Ali/Aml 300/10 mg (n=220)	96,2 ± 9,45	82,5 ± 8,82	-14,3 ± 0,68	--	--	-3,8 (-5,29; -2,27), p<0,001
Aml 10 mg (n=223)	97,2 ± 8,20	86,7 ± 9,29	-10,5 ± 0,67			
SPA100AUS01 (ITT) – SBD						
Ali/Aml 300/10 mg (n=220)	167,4 ± 8,23	134,4 ± 14,24	-34,1 ± 1,14	--	--	-5,2 (-7,73; -2,72), p<0,001
Aml 10 mg (n=223)	167,4 ± 8,08	139,5 ± 13,80	-28,9 ± 1,12			
SPP100A2305 (ITT) – DBD						
Ali 150 + Aml 5 mg (n=187)	95,7 ± 4,4	87,3 ± 8,5	-8,46 ± 0,60	--	--	
Aml 5 mg (n=177)	96,2 ± 4,8	91,3 ± 9,1	-4,84 ± 0,62			-3,62 (-5,25; -1,99), p<0,0001
Aml 10 mg (n=177)	96,5 ± 4,5	88,3 ± 8,3	-8,04 ± 0,62			-0,42 (-2,05; 1,21), p=0,6167
SPP100A2305 (ITT) – SBD						
Ali 150 + Aml 5 mg (n=187)	150,5 ± 11,1	139,6 ± 13,8	-10,98 ± 0,88	--	--	
Aml 5 mg (n=177)	150,5 ± 13,2	145,7 ± 14,1	-4,96 ± 0,90			-6,02 (-8,40; -3,64), p<0,0001
Aml 10 mg (n=177)	150,6 ± 11,9	141,0 ± 13,1	-9,63 ± 0,90			-1,35 (-3,73; 1,03), p=0,2666
a: Unterschied zwischen der Kombinationstherapie und Aliskiren Monotherapie (Aliskiren-Dosis ist jeweils die gleiche)						
b: Unterschied zwischen der Kombinationstherapie und Amlodipin Monotherapie (Amlodipin-Dosis ist jeweils die gleiche, außer bei Studie SPP100A2305, hier wurden beide Amlodipin-Dosen gegen die Kombinationstherapie verglichen)						
c: Alle Werte zum Blutdruck (DBD / SBD) sind in mmHg.						

Die Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt „Blutdrucksenkung“ aus RCT befindet sich am Ende von Abschnitt 4.3.1.3.3. Dort werden auch die Ergebnisse zu den Endpunkten „Blutdrucknormalisierung“ und „24-h-Blutdruck“ aus RCT zusammenfassend dargestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Die Studien wurden nicht in Rahmen einer Meta-Analyse ausgewertet, da sich das Design und die Fragestellung der Studien deutlich unterschieden.

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 Blutdrucknormalisierung – RCT

Tabelle 4-14: Operationalisierung von „Anteil der Patienten mit Blutdrucknormalisierung an der Abschlussvisite“

Studie	Operationalisierung
placebokontrolliert	
SPA100A2305	Anteil der Patienten mit normalisiertem Blutdruck an der Abschlussvisite. Dabei entspricht die BD-Normalisierung einem mittleren SBD/DBD im Sitzen <140/90 mmHg.
aktivkontrolliert	
SPA100A2303	Anteil der Patienten mit normalisiertem Blutdruck an der Abschlussvisite. Dabei entspricht die BD-Normalisierung einem mittleren SBD/DBD im Sitzen <140/90 mmHg.
SPA100A2304	Anteil der Patienten mit normalisiertem Blutdruck an der Abschlussvisite. Dabei entspricht die BD-Normalisierung einem mittleren SBD/DBD im Sitzen <140/90 mmHg.
SPA100A2306	Anteil der Patienten mit normalisiertem Blutdruck an der Abschlussvisite. Dabei entspricht die BD-Normalisierung einem mittleren SBD/DBD im Sitzen <140/90 mmHg.
SPA100A2307	Anteil der Patienten mit normalisiertem Blutdruck an der Abschlussvisite. Dabei entspricht die BD-Normalisierung einem mittleren SBD/DBD im Sitzen <140/90 mmHg.
SPA100AUS01	Anteil der Patienten mit normalisiertem Blutdruck an der Abschlussvisite. Dabei entspricht die BD-Normalisierung einem mittleren SBD/DBD im Sitzen <140/90 mmHg.
SPP100A2305	Anteil der Patienten mit normalisiertem Blutdruck an der Abschlussvisite. Dabei entspricht die BD-Normalisierung einem mittleren SBD/DBD im Sitzen <140/90 mmHg.

Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Anteil der Patienten mit Blutdrucknormalisierung an der Abschlussvisite“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
placebokontrolliert						
SPA100A2305	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
aktivkontrolliert						
SPA100A2303	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
SPA100A2304	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
SPA100A2306	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
SPA100A2307	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
SPA100AUS01	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
SPP100A2305	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Es handelt sich bei allen genannten Studien um Zulassungsstudien zu Rasilamlo, die vollumfänglich nach aktuellen methodischen Standards geplant, durchgeführt, ausgewertet und berichtet wurden. Sie erfüllen die Kriterien für ein niedriges Verzerrungspotenzial (siehe Tabelle 4-15).

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

Tabelle 4-16: Ergebnisse für „Anteil der Patienten mit Blutdrucknormalisierung an der Abschlussvisite“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	BD-Normalisierung an Abschlussvisite (<140/90 mmHg) n(%)	Vergleich gegen Placebo Odds Ratio (95 %-KI), p- Wert	Vergleich gegen Aliskiren ^a Odds Ratio (95 %-KI), p- Wert	Vergleich gegen Amlodipin ^b Odds Ratio (95 %-KI), p- Wert
placebokontrolliert				
SPA100A2305 (ITT)				
Placebo (n=198)	38 (19,2)			
Ali 150 mg (n=193)	52 (26,9)	1,61 (0,99; 2,61), p=0,054		
Ali 300 mg (n=201)	73 (36,3)	2,65 (1,66; 4,22), p<0,001		
Aml 5 mg (n=184)	66 (35,9)	2,47 (1,53; 3,97), p<0,001		
Aml 10 mg (n=179)	90 (50,3)	4,73 (2,95; 7,57), p<0,001		
Ali/Aml 150/5 mg (n=179)	88 (49,2)	4,55 (2,84; 7,28), p<0,001	2,82 (1,81; 4,40), p<0,001	1,84 (1,20; 2,84), p=0,006
Ali/Aml 150/10 mg (n=179)	117 (65,4)	8,72 (5,39; 14,10), p<0,001	5,41 (3,44; 8,52), p<0,001	1,84 (1,19; 2,85), p=0,006
Ali/Aml 300/5 mg (n=175)	99 (56,6)	6,03 (3,75; 9,69), p<0,001	2,28 (1,49; 3,49), p<0,001	2,44 (1,58; 3,78), p<0,001
Ali/Aml 300/10 mg (n=183)	125 (68,3)	10,06 (6,20; 16,32), p<0,001	3,80 (2,46; 5,88), p<0,001	2,13 (1,37; 3,31), p<0,001
aktivkontrolliert				
SPA100A2303 (ITT)				
Ali/Aml 300/10 mg (n=281)	184 (65,5)	--	4,99 (3,39; 7,34), p<0,0001	--
Ali/Aml 300/5 mg (n=274)	155 (56,6)		3,30 (2,26; 4,83), p<0,0001	
Ali 300 mg (n=260)	82 (31,5)			
SPA100A2304 (ITT)				
Ali/Aml 300/10 mg (n=277)	163 (58,8)	--	--	2,37 (1,68; 3,36), p<0,0001
Ali/Aml 150/10 mg (n=281)	117 (41,6)			1,19 (0,84; 1,68), p=0,3248
Aml 10 mg (n=279)	107 (38,4)			
SPA100A2306 (ITT)				
Ali/Aml 300/10 mg (n=233)	156 (67,0)	--	--	2,12 (1,44; 3,13), p<0,0001
Aml 10 mg (n=230)	113 (49,1)			

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

Studie	BD-Normalisierung an Abschlussvisite (<140/90 mmHg) n(%)	Vergleich gegen Placebo Odds Ratio (95 %-KI), p- Wert	Vergleich gegen Aliskiren ^a Odds Ratio (95 %-KI), p- Wert	Vergleich gegen Amlodipin ^b Odds Ratio (95 %-KI), p- Wert
SPA100A2307 (ITT)	Woche 24			
Ali/Aml (n=604)	383 (63,4)	--	1,02 (0,77; 1,36), p=0,8912	1,26 (0,95; 1,67), p=0,1136
Ali (n=312)	196 (62,8)			
Aml (n=313)	181 (57,8)			
SPA100AUS01 (ITT)				
Ali/Aml 300/10 mg (n=206)	118 (57,3)	--	--	9,2 (-0,38; 18,87), p=0,051 ^c
Aml 10 mg (n=204)	98 (48,0)			
SPP100A2305 (ITT)				
Ali 150 und Aml 5 mg (n=187)	80 (42,8)	--	--	2,58 (1,61; 4,14), p<0,0001
Aml 5 mg (n=177)	40 (22,6)			1,15 (0,74; 1,79), p=0,5229
Aml 10 mg (n=177)	67 (37,9)			
a: Unterschied zwischen der Kombinationstherapie und Aliskiren Monotherapie (Aliskiren-Dosis ist jeweils die gleiche)				
b: Unterschied zwischen der Kombinationstherapie und Amlodipin Monotherapie (Amlodipin-Dosis ist jeweils die gleiche, außer bei Studie SPP100A2305, hier wurden beide Amlodipin-Dosen gegen die Kombinationstherapie verglichen)				
c: Hier wird nicht die Odds Ratio abgebildet, sondern der %-Unterschied zwischen den beiden zu vergleichenden Gruppen mit p-Wert aus Chi ² -Test.				

Die Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt „Blutdrucknormalisierung“ aus RCT befindet sich am Ende von Abschnitt 4.3.1.3.3. Dort werden auch die Ergebnisse zu den Endpunkten „Blutdrucksenkung“ und „24-h-Blutdruck“ aus RCT zusammenfassend dargestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Die Studien wurden nicht in Rahmen einer Meta-Analyse ausgewertet, da sich das Design und die Fragestellung der Studien deutlich unterschieden.

4.3.1.3.3 24-h-Blutdruck – RCT

Tabelle 4-17: Operationalisierung von „Veränderung des 24-h-Blutdruck zwischen Ausgangs- und Abschlussvisite“

Studie	Operationalisierung
placebokontrolliert	
SPA100A2305	Mittlerer Unterschied zwischen Ausgangs- und Abschlussvisite im 24-h-Blutdruck: Blutdruckmessung über 24 Stunden am nicht dominanten Arm mit einem validierten Messgerät.
aktivkontrolliert	
SPA100AUS01	Mittlerer Unterschied zwischen Ausgangs- und Abschlussvisite im 24-h-Blutdruck: Blutdruckmessung über 24 Stunden am nicht dominanten Arm mit einem validierten Messgerät..

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Veränderung des 24-h-Blutdruck zwischen Ausgangs- und Abschlussvisite“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
placebokontrolliert						
SPA100A2305	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
aktivkontrolliert						
SPA100AUS01	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Es handelt sich bei allen genannten Studien um Zulassungsstudien zu Rasilamlo, die vollumfänglich nach aktuellen methodischen Standards geplant, durchgeführt, ausgewertet

und berichtet wurden. Sie erfüllen die Kriterien für ein niedriges Verzerrungspotenzial (siehe Tabelle 4-18).

In der Studie SPA100A2305 errechnete sich die Veränderung des 24-h-Blutdrucks aus einem Kovarianzmodell mit stündlichen DBD- und SBD-Werten jeweils an der Ausgangs- und der Abschlussvisite. Da bereits in Tabelle 4-13 DBD- und SBD-Werte an der Ausgangs- und der Abschlussvisite dargestellt wurden, wird hier auf die Auflistung der stündlichen Werte verzichtet und lediglich der aus der ANCOVA resultierende Unterschied für den 24-h-Blutdruck sowie die Differenzen zwischen den Behandlungsarmen inklusive der 95 %-Konfidenzintervalle und p-Werte abgebildet (siehe Tabelle 4-19).

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

Tabelle 4-19: Ergebnisse für „Veränderung des 24-h-Blutdruck zwischen Ausgangs- und Abschlussvisite“ aus RCT SPA100A2305 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Differenz aus ANCOVA ^c M ± SD	Unterschied zu Placebo Adjustierte Mittelwert- differenz (95 %-KI), p-Wert	Unterschied zu Aliskiren ^a Adjustierte Mittelwert- differenz (95 %-KI), p-Wert	Unterschied zu Amlodipinin ^b Adjustierte Mittelwert- differenz (95 %-KI), p-Wert
placebokontrolliert				
SPA100A2305 (ITT) – DBD (mmHg)				
Placebo (n=83)	0,73 ± 0,46			
Ali 150 mg (n=99)	-4,29 ± 0,42	-5,02 (-6,22; -3,82), p<0,001		
Ali 300 mg (n=94)	-6,31 ± 0,43	-7,04 (-8,26; -5,83), p<0,001		
Amlo 5 mg (n=100)	-4,96 ± 0,43	-5,69 (-6,89; -4,50), p<0,001		
Amlo 10 mg (n=91)	-7,89 ± 0,44	-8,62 (-9,85; -7,39), p<0,001		
Ali/Amlo 150/5 mg (n=89)	-8,86 ± 0,45	-9,59 (-10,82; -8,37), p<0,001	-4,57 (-5,75; -3,40), p<0,001	-3,90 (-5,07; -2,73), p<0,001
Ali/Amlo 150/10 mg (n=84)	-11,45 ± 0,46	-12,18 (-13,43; -10,93), p<0,001	-7,16 (-8,35; -5,97), p<0,001	-3,56 (-4,79; -2,33), p<0,001
Ali/Amlo 300/5 mg (n=94)	-10,04 ± 0,44	-10,77 (-11,99; -9,55), p<0,001	-3,73 (-4,90; -2,55), p<0,001	-5,08 (-6,24; -3,92), p<0,001
Ali/Amlo 300/10 mg (n=85)	-12,98 ± 0,46	-13,71 (-14,97; -12,46), p<0,001	-6,67 (-7,88; -5,46), p<0,001	-5,09 (-6,33; -3,86), p<0,001
SPA100A2305 (ITT) – SBD (mmHg)				
Placebo (n=83)	-0,01 ± 0,62			
Ali 150 mg (n=99)	-6,65 ± 0,57	-6,64 (-8,26; -5,01), p<0,001		
Ali 300 mg (n=94)	-9,09 ± 0,58	-9,08 (-10,72; -7,44), p<0,001		
Amlo 5 mg (n=100)	-8,86 ± 0,58	-8,85 (-10,47; -7,23), p<0,001		
Amlo 10 mg (n=91)	-12,59 ± 0,60	-12,58 (-14,25; -10,92), p<0,001		
Ali/Amlo 150/5 mg (n=89)	-14,24 ± 0,61	-14,23 (-15,89; -12,56), p<0,001	-7,59 (-9,18; -6,00), p<0,001	-5,37 (-6,95; -3,79), p<0,001
Ali/Amlo 150/10 mg (n=84)	-17,28 ± 0,62	-17,27 (-18,95; -15,58), p<0,001	-10,63 (-12,24; -9,01), p<0,001	-4,68 (-6,34; -3,02), p<0,001
Ali/Amlo 300/5 mg (n=94)	-15,97 ± 0,59	-15,96 (-17,61; -14,31), p<0,001	-6,88 (-8,47; -5,29), p<0,001	-7,11 (-8,68; -5,54), p<0,001
Ali/Amlo 300/10 mg (n=85)	-19,81 ± 0,62	-19,80 (-21,49; -18,10), p<0,001	-10,72 (-12,36; -9,08), p<0,001	-7,21 (-8,88; -5,55), p<0,001
a: Unterschied zwischen der Kombinationstherapie und Aliskiren Monotherapie (Aliskiren-Dosis ist jeweils die gleiche)				
b: Unterschied zwischen der Kombinationstherapie und Amlodipin Monotherapie (Amlodipin-Dosis ist jeweils die gleiche)				
c: Rohwerte an Ausgangs- bzw. Abschlussvisite nur pro Stunde vorhanden (siehe Seite 1170 des Abschlussberichts SPA100A2305. Der Übersichtlichkeit halber werden deswegen hier ausschließlich die Ergebnisse der ANCOVA dargestellt.				

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

Tabelle 4-20: Ergebnisse für „Veränderung des 24-h-Blutdruck zwischen Ausgangs- und Abschlussvisite“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ausgangswert M ± SD	Endwert M ± SD	Adjustierte Differenz M ± SE	Unterschied zur Monotherapie Adjustierte Mittelwertdifferenz (95 %-KI), p- Wert
aktivkontrolliert				
SPA100AUS01 (ITT) – DBD (mmHg)				
Ali/Aml 300/10 mg (n=76)	94,1 ± 12,50	82,2 ± 9,40	-11,9 ± 1,06	-2,9 (-5,51; -0,25), p=0,032
Aml 10 mg (n=71)	92,3 ± 9,90	83,8 ± 8,71	-9,0 ± 1,09	
SPA100AUS01 (ITT) – SBD (mmHg)				
Ali/Aml 300/10 mg (n=76)	152,8 ± 14,71	133,1 ± 13,59	-19,0 ± 1,72	-3,7 (-8,01; 0,54), p=0,086
Aml 10 mg (n=71)	147,5 ± 12,94	133,6 ± 11,67	-15,2 ± 1,75	

Bewertung des **Nutzens** anhand der Rasilamlo-Zulassungsstudien:

In den RCT SPA100A2303, SPA100A2304, SPA100A2305, SPA100A2306, SPA100A2307 und SPA100AUS01 zeigte sich nach 8-wöchiger Behandlung konsistent eine signifikant stärkere Blutdrucksenkung (SBD und DBD) unter der Kombinationstherapie im Vergleich zu den Einzelkomponenten. Dieser Effekt zeigte sich bei allen eingesetzten Dosisstärken von Rasilamlo.

In der faktoriellen, placebokontrollierten Studie SPA100A2305 (Initialtherapie) fand sich in den Kombinationsgruppen im Vergleich zu Placebo bzw. den Monotherapiegruppen eine stärkere Senkung des SBD/DBD bereits nach 1 Woche, mit einem maximalen Effekt nach 4 Wochen (Details siehe Studienbericht). Alle Rasilamlo-Kombinationen waren den Einzelkomponenten hinsichtlich der Blutdrucknormalisierung am Endpunkt statistisch überlegen. Die höchste Normalisierungsrate wurde unter Rasilamlo 300/10 mg beobachtet (68,3 %).

In der sequentiellen (add-on) Therapie zeigten die beiden Studien SPA100A2303 und SPA100A2304, dass die Gabe von Rasilamlo bei Patienten wirksam ist, die unter der jeweiligen Monotherapie das Blutdruckziel verfehlten. Unter Rasilamlo erreichten in SPA100A2303 doppelt so viele Patienten dieses Ziel (65,5 % unter Rasilamlo 300/10 verglichen mit 31,5 % unter Aliskiren 300 mg). Auch die Studie SPP100A2305 zeigte, dass Aliskiren und Amlodipin in der freien Kombination der Monotherapie mit Amlodipin oder Aliskiren überlegen sind.

In der Studie SPA100A2307 (ACCELERATE) wurde unter sequentieller Therapie bzw. Initialtherapie mit Rasilamlo das Blutdruckziel etwa gleich häufig erreicht (62,8 % bzw. 63,4 %).

Auch Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Hypertonie profitieren von der Rasilamlo-Therapie im Vergleich mit Amlodipin-Monotherapie (SPA100A2306). Rasilamlo war auch bei den (in der Regel auf RAAS-Hemmer schlecht ansprechenden) Afroamerikanern mit gleichzeitiger Adipositas bzw. mit metabolischem Syndrom wirksam (Studie SPA100AUS01).

Substudien zur ambulanten 24-h Blutdruckmessung im Rahmen der placebokontrollierten Studie SPA100A2305 sowie die Studie SPA100AUS01 zeigten die blutdrucksenkende Wirkung von Rasilamlo während des gesamten Dosierungsintervalls. Sie bestätigen indirekt eine Reihe von Studien, in denen bei einer unterlassenen Medikamenteneinnahme („missed dose“) die Blutdrucksenkung unter Amlodipin besser als unter Enalapril (53), Nifedipin retard (54), oder Diltiazem (55), bzw. unter Aliskiren besser als unter Irbesartan (56) oder Ramipril (56) beibehalten werden konnte.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Die Studien wurden nicht in Rahmen einer Meta-Analyse ausgewertet, da sich das Design und die Fragestellung der Studien deutlich unterschieden.

4.3.1.3.4 Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-21: Operationalisierung von „Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen während der Studie“

Studie	Operationalisierung
placebokontrolliert	
SPA100A2305	Die absolute und relative Anzahl der Patienten, die mindestens ein unerwünschtes Ereignis / schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis / unerwünschtes Ereignis, das zum Studienabbruch führte oder mit Todesfolge, während der Studie entwickeln, wurde ermittelt.
aktivkontrolliert	
SPA100A2303	Die absolute und relative Anzahl der Patienten, die mindestens ein unerwünschtes Ereignis / schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis / unerwünschtes Ereignis, das zum Studienabbruch führte oder mit Todesfolge, während der Studie entwickeln, wurde ermittelt.
SPA100A2304	Die absolute und relative Anzahl der Patienten, die mindestens ein unerwünschtes Ereignis / schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis / unerwünschtes Ereignis, das zum Studienabbruch führte oder mit Todesfolge, während der Studie entwickeln, wurde ermittelt.
SPA100A2306	Die absolute und relative Anzahl der Patienten, die mindestens ein unerwünschtes Ereignis / schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis / unerwünschtes Ereignis, das zum Studienabbruch führte oder mit Todesfolge, während der Studie entwickeln, wurde ermittelt.
SPA100A2307	Die absolute und relative Anzahl der Patienten, die mindestens ein unerwünschtes Ereignis / schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis / unerwünschtes Ereignis, das zum Studienabbruch führte oder mit Todesfolge, während der Studie entwickeln, wurde ermittelt.
SPA100AUS01	Die absolute und relative Anzahl der Patienten, die mindestens ein unerwünschtes Ereignis / schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis / unerwünschtes Ereignis, das zum Studienabbruch führte oder mit Todesfolge, während der Studie entwickeln, wurde ermittelt.
SPP100A2305	Die absolute und relative Anzahl der Patienten, die mindestens ein unerwünschtes Ereignis / schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis / unerwünschtes Ereignis, das zum Studienabbruch führte oder mit Todesfolge, während der Studie entwickeln, wurde ermittelt.

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

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen während der Studie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
placebokontrolliert						
SPA100A2305	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
aktivkontrolliert						
SPA100A2303	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
SPA100A2304	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
SPA100A2306	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
SPA100A2307	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
SPA100AUS01	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
SPP100A2305	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich bei allen genannten Studien um Zulassungsstudien zu Rasilamlo, die vollumfänglich nach aktuellen methodischen Standards geplant, durchgeführt, ausgewertet und berichtet wurden. Sie erfüllen die Kriterien für ein niedriges Verzerrungspotenzial (siehe Tabelle 4-22). Für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen“ ist allerdings die Umsetzung des ITT-Prinzips nicht relevant, da dieser Endpunkt in den eingeschlossenen Studien in der Safety-Population erhoben wurde. Dieses Vorgehen entspricht ebenfalls aktuellen methodischen Standards.

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.

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

Tabelle 4-23: Ergebnisse für „Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen während der Studie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Anteil der Patienten n(%)	Vergleich gegen Placebo Risk Ratio (95 %-KI), p-Wert	Vergleich gegen Aliskiren ^a Risk Ratio (95 %-KI), p-Wert	Vergleich gegen Amlodipin ^b Risk Ratio (95 %-KI), p-Wert
Alle UEs				
placebokontrolliert				
SPA100A2305 (Safety)				
Placebo (n=198)	74 (37,4)			
Ali 150 mg (n=194)	65 (33,5)			
Ali 300 mg (n=203)	65 (32,0)			
Aml 5 mg (n=185)	58 (31,4)			
Aml 10 mg (n=181)	67 (37,0)			
Ali/Aml 150/5 mg (n=181)	60 (33,1)	0,89 (0,67; 1,17), p=0,3916	0,99 (0,74; 1,32), p=0,9418	1,06 (0,79; 1,42), p=0,7130
Ali/Aml 150/10 mg (n=181)	59 (32,6)	0,87 (0,66; 1,15), p=0,3322	0,97 (0,73; 1,30), p=0,8518	0,88 (0,66; 1,17), p=0,3782
Ali/Aml 300/5 mg (n=178)	57 (32,0)	0,86 (0,65; 1,13), p=0,2792	1,00 (0,75; 1,34), p=0,9995	1,02 (0,76; 1,38), p=0,8907
Ali/Aml 300/10 mg (n=184)	82 (44,6)	1,19 (0,94; 1,52), p=0,1538	1,39 (1,08; 1,80), p=0,0118	1,20 (0,94; 1,54), p=0,1443
aktivkontrolliert				
SPA100A2303 (Safety)				
Ali/Aml 300/10 mg (n=282)	85 (30,1)	--	1,33 (1,00; 1,77), p=0,0519	--
Ali/Aml 300/5 mg (n=276)	80 (29,0)		1,28 (0,96; 1,71), p=0,0987	
Ali 300 mg (n=260)	59 (22,7)			
SPA100A2304 (Safety)				
Ali/Aml 300/10 mg (n=279)	87 (31,2)	--	--	0,95 (0,75; 1,21), p=0,6928
Ali/Aml 150/10 mg (n=283)	99 (35,0)			1,07 (0,85; 1,35), p=0,5739
Aml 10 mg (n=281)	92 (32,7)			
SPA100A2306 (Safety)				
Ali/Aml 300/10 mg (n=243)	118 (48,6)	--	--	1,01 (0,84; 1,21), p=0,9251
Aml 10 mg (n=241)	116 (48,1)			

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

Studie	Anteil der Patienten n(%)	Vergleich gegen Placebo Risk Ratio (95 %-KI), p-Wert	Vergleich gegen Aliskiren ^a Risk Ratio (95 %-KI), p-Wert	Vergleich gegen Amlodipin ^b Risk Ratio (95 %-KI), p-Wert
SPA100A2307 (Safety)				
Ali/Amllo (n=617)	410 (66,5)	--	0,97 (0,89; 1,07), p=0,5762	1,01 (0,92; 1,11), p=0,8228
Ali (n=315)	215 (68,3)			
Amllo (n=315)	207 (65,7)			
SPA100AUS01 (Safety)				
Ali/Amllo 300/10 mg (n=220)	77 (35,0)	--	--	1,07 (0,82; 1,39), p=0,6147
Amllo 10 mg (n=223)	73 (32,7)			
SPP100A2305 (Safety)				
Ali 150 + Amllo 5 mg (n=187)	59 (31,6)	--	--	
Amllo 5 mg (n=179)	51 (28,5)			1,11 (0,81; 1,52), p=0,5240
Amllo 10 mg (n=178)	55 (30,9)			1,02 (0,75; 1,38), p=0,8932
SAEs				
placebokontrolliert				
SPA100A2305 (Safety)				
Placebo (n=198)	2 (1,0)			
Ali 150 mg (n=194)	0 (0,0)			
Ali 300 mg (n=203)	0 (0,0)			
Amllo 5 mg (n=185)	1 (0,5)			
Amllo 10 mg (n=181)	1 (0,6)			
Ali/Amllo 150/5 mg (n=181)	1 (0,6)	0,55 (0,05; 5,98), p=0,6210	nicht zu berechnen	1,02 (0,06; 16,22), p=0,9876
Ali/Amllo 150/10 mg (n=181)	2 (1,1)	1,09 (0,16; 7,69), p=0,9281	nicht zu berechnen	2,00 (0,18; 21,86), p=0,5700
Ali/Amllo 300/5 mg (n=178)	1 (0,6)	0,56 (0,05; 6,08), p=0,6307	nicht zu berechnen	1,04 (0,07; 16,49), p=0,9782
Ali/Amllo 300/10 mg (n=184)	1 (0,5)	0,54 (0,05; 5,88), p=0,6116	nicht zu berechnen	0,98 (0,06; 15,61), p=0,9907

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

Studie	Anteil der Patienten n(%)	Vergleich gegen Placebo Risk Ratio (95 %-KI), p-Wert	Vergleich gegen Aliskiren ^a Risk Ratio (95 %-KI), p-Wert	Vergleich gegen Amlodipin ^b Risk Ratio (95 %-KI), p-Wert
aktivkontrolliert				
SPA100A2303 (Safety)				
Ali/Aml 300/10 mg (n=282)	3 (1,1)	--	2,77 (0,29; 26,43), p=0,3769	--
Ali/Aml 300/5 mg (n=276)	4 (1,4)		3,77 (0,42; 33,49), p=0,2340	
Ali 300 mg (n=260)	1 (0,4)			
SPA100A2304 (Safety)				
Ali/Aml 300/10 mg (n=279)	4 (1,4)	--	--	nicht zu berechnen
Ali/Aml 150/10 mg (n=283)	1 (0,4)			nicht zu berechnen
Aml 10 mg (n=281)	0 (0,0)			
SPA100A2306 (Safety)				
Ali/Aml 300/10 mg (n=243)	0 (0,0)	--	--	nicht zu berechnen
Aml 10 mg (n=241)	3 (1,2)			
SPA100A2307 (Safety)				
Ali/Aml (n=617)	14 (2,3)	--	0,79 (0,35; 1,81), p=0,5846	0,79 (0,35; 1,81), p=0,5846
Ali (n=315)	9 (2,9)			
Aml (n=315)	9 (2,9)			
SPA100AUS01 (Safety)				
Ali/Aml 300/10 mg (n=220)	1 (0,5)	--	--	1,01 (0,06; 16,11), p=0,9923
Aml 10 mg (n=223)	1 (0,4)			
SPP100A2305 (Safety)				
Ali 150 + Aml 5 mg (n=187)	2 (1,1)	--	--	
Aml 5 mg (n=179)	1 (0,6)			1,91 (0,18; 20,93), p=0,5946
Aml 10 mg (n=178)	2 (1,1)			0,95 (0,14; 6,69), p=0,9604

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

Studie	Anteil der Patienten n(%)	Vergleich gegen Placebo Risk Ratio (95 %-KI), p-Wert	Vergleich gegen Aliskiren ^a Risk Ratio (95 %-KI), p-Wert	Vergleich gegen Amlodipin ^b Risk Ratio (95 %-KI), p-Wert
AEs, die zu Studienabbruch führten				
placebokontrolliert				
SPA100A2305 (Safety)				
Placebo (n=198)	3 (1,5)			
Ali 150 mg (n=194)	3 (1,6)			
Ali 300 mg (n=203)	1 (0,5)			
Aml 5 mg (n=185)	2 (1,1)			
Aml 10 mg (n=181)	7 (3,9)			
Ali/Aml 150/5 mg (n=181)	3 (1,7)	1,09 (0,22; 5,35), p=0,9118	1,07 (0,22; 5,24), p=0,9318	1,53 (0,26; 9,07), p=0,6375
Ali/Aml 150/10 mg (n=181)	4 (2,2)	1,46 (0,33; 6,43), p=0,6180	1,43 (0,32; 6,30), p=0,6371	0,57 (0,17; 1,92), p=0,3651
Ali/Aml 300/5 mg (n=178)	1 (0,6)	0,37 (0,04; 3,53), p=0,3883	1,14 (0,07; 18,10), p=0,9258	0,52 (0,05; 5,68), p=0,5917
Ali/Aml 300/10 mg (n=184)	4 (2,2)	1,43 (0,33; 6,32), p=0,6334	4,41 (0,50; 39,13), p=0,1824	0,56 (0,17; 1,89), p=0,3513
aktivkontrolliert				
SPA100A2303 (Safety)				
Ali/Aml 300/10 mg (n=282)	11 (3,9)	--	3,38 (0,95; 11,98), p=0,0592	--
Ali/Aml 300/5 mg (n=276)	1 (0,4)		0,31 (0,03; 3,00), p=0,3144	
Ali 300 mg (n=260)	3 (1,2)			
SPA100A2304 (Safety)				
Ali/Aml 300/10 mg (n=279)	6 (2,2)	--	--	0,50 (0,19; 1,32), p=0,1639
Ali/Aml 150/10 mg (n=283)	6 (2,1)			0,50 (0,19; 1,30), p=0,1554
Aml 10 mg (n=281)	12 (4,3)			
SPA100A2306 (Safety)				
Ali/Aml 300/10 mg (n=243)	7 (2,9)	--	--	0,43 (0,18; 1,04), p=0,0600
Aml 10 mg (n=241)	16 (6,6)			

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

Studie	Anteil der Patienten n(%)	Vergleich gegen Placebo Risk Ratio (95 %-KI), p-Wert	Vergleich gegen Aliskiren ^a Risk Ratio (95 %-KI), p-Wert	Vergleich gegen Amlodipin ^b Risk Ratio (95 %-KI), p-Wert
SPA100A2307 (Safety)				
Ali/Aml (n=617)	85 (13,8)	--	0,96 (0,69; 1,35), p=0,8317	0,75 (0,55; 1,01), p=0,0623
Ali (n=315)	45 (14,3)			
Aml (n=315)	58 (18,4)			
SPA100AUS01 (Safety)				
Ali/Aml 300/10 mg (n=220)	8 (3,6)	--	--	2,70 (0,73; 10,06), p=0,1379
Aml 10 mg (n=223)	3 (1,3)			
SPP100A2305 (Safety)				
Ali 150 + Aml 5 mg (n=187)	5 (2,7)	--	--	
Aml 5 mg (n=179)	3 (1,7)			1,60 (0,39; 6,58), p=0,5181
Aml 10 mg (n=178)	5 (2,8)			0,95 (0,28; 3,23), p=0,9370
a: Unterschied zwischen der Kombinationstherapie und Aliskiren Monotherapie (Aliskiren-Dosis ist jeweils die gleiche)				
b: Unterschied zwischen der Kombinationstherapie und Amlodipin Monotherapie (Amlodipin-Dosis ist jeweils die gleiche, außer bei Studie SPP100A2305, hier wurden beide Amlodipin-Dosen gegen die Kombinationstherapie verglichen)				

Im Allgemeinen zeigte sich in keiner der zur Nutzenbewertung herangezogenen Studie ein signifikanter Unterschied zwischen der Kombinationstherapie aus Aliskiren und Amlodipin im Vergleich zu einer der Monotherapien (in keiner der zugelassenen Dosisstärken) oder im Vergleich zu Placebo hinsichtlich der Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen (UE). Diese Aussage gilt auch für schwerwiegende UE und UE, die zum Studienabbruch geführt haben. Todesfälle traten in keiner der eingeschlossenen RCT zur Nutzenbewertung auf.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Die Studien wurden nicht in Rahmen einer Meta-Analyse ausgewertet, da sich das Design und die Fragestellung der Studien deutlich unterschieden.

4.3.1.3.5 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten.

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

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

4.3.1.3.5.1 Blutdrucksenkung – Subgruppenanalysen aus RCT

Tabelle 4-24: Operationalisierung von “Mittlere Blutdrucksenkung zwischen Ausgangs- und Abschlussvisite“

Studie	Operationalisierung
placebokontrolliert	
SPA100A2305	Mittlere Blutdrucksenkung (SBD/DBD im Sitzen, Mehrfachmessung mit validiertem Messgerät) zwischen Ausgangs- und Abschlussvisite.
aktivkontrolliert	
SPA100A2303	Mittlere Blutdrucksenkung (SBD/DBD im Sitzen, Mehrfachmessung mit validiertem Messgerät) zwischen Ausgangs- und Abschlussvisite.
SPA100A2304	Mittlere Blutdrucksenkung (SBD/DBD im Sitzen, Mehrfachmessung mit validiertem Messgerät) zwischen Ausgangs- und Abschlussvisite.
SPA100A2306	Mittlere Blutdrucksenkung (SBD/DBD im Sitzen, Mehrfachmessung mit validiertem Messgerät) zwischen Ausgangs- und Abschlussvisite.
SPA100A2307	Mittlere Blutdrucksenkung (SBD/DBD im Sitzen, Mehrfachmessung mit validiertem Messgerät) zwischen Ausgangs- und Abschlussvisite.
SPA100AUS01	Mittlere Blutdrucksenkung (SBD/DBD im Sitzen, Mehrfachmessung mit validiertem Messgerät) zwischen Ausgangs- und Abschlussvisite.
SPP100A2305	Mittlere Blutdrucksenkung (SBD/DBD im Sitzen, Mehrfachmessung mit validiertem Messgerät) zwischen Ausgangs- und Abschlussvisite.

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

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mittlere Blutdrucksenkung zwischen Ausgangs- und Abschlussvisite“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
placebokontrolliert						
SPA100A2305	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
aktivkontrolliert						
SPA100A2303	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
SPA100A2304	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
SPA100A2306	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
SPA100A2307	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
SPA100AUS01	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
SPP100A2305	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Es handelt sich bei allen genannten Studien um Zulassungsstudien zu Rasilamlo, die vollumfänglich nach aktuellen methodischen Standards geplant, durchgeführt, ausgewertet und berichtet wurden. Sie erfüllen die Kriterien für ein niedriges Verzerrungspotenzial (siehe Tabelle 4-25).

Bei der Darstellung der Subgruppenanalysen wurde auf Subgruppen mit zum Teil sehr geringer Patientenzahl verzichtet, z. B. die Unterteilung nach Ländern. Alle Studienberichte befinden sich inklusive vollständiger Analysetabellen in Modul 5. Generell zeigte sich eine konstante Blutdrucksenkung über alle Subgruppen wie in Tabelle 4-26 zu sehen ist.

Tabelle 4-26: Ergebnisse für „Mittlere Blutdrucksenkung zwischen Ausgangs- und Abschlussvisite“ – Subgruppenanalyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlung und Tagesdosis	Veränderung SBD (mmHg)	Veränderung DBD (mmHg)
SPA100A2305 (faktorielle Studie)	8 Wochen Placebo (n=119/39)	-6,8/-4,1	-5,3/-3,9
	Aliskiren 150 mg (n=122/36)	-10,8/-7,7	-8,8/-5,3
Ethnische Gruppe Kaukasier/Afro- amerikaner	Aliskiren 300 mg (n=127/38)	-16,3/-11,4	-10,7/-7,4
	Amlodipin 5 mg (n=121/36)	-14,5/-18,3	-11,2/-9,4
	Amlodipin 10 mg (n=113/34)	-20,5/-21,5	-13,5/-14,3
	Aliskiren/Amlodipin 150/5 mg (n=112/38)	-19,4/-20,7	-13,8/-12,7
	Aliskiren/Amlodipin 150/10 mg (n=106/40)	-22,5/-21,3	-16,3/-14,8
	Aliskiren/Amlodipin 300/5 mg (n=110/38)	-21,3/-14,3	-14,5/-11,7
	Aliskiren/Amlodipin 300/10 mg (n=115/35)	-23,4/-15,5	-16,0/-12,5
	Placebo (n=90/108)	-4,3/-8,0	-2,7/-7,1
Geschlecht männlich/weiblich	Aliskiren 150 mg (n=119/74)	-8,4/-12,4	-7,0/-9,2
	Aliskiren 300 mg (n=93/108)	-15,0/-16,4	-9,4/-10,6
	Amlodipin 5 mg (n=99/85)	-12,5/-18,7	-10,4/-11,4
	Amlodipin 10 mg (n=86/93)	-17,6/-23,9	-13,1/-14,5
	Aliskiren/Amlodipin 150/5 mg (n=96/83)	-16,5/-25,3	-12,3/-15,5
	Aliskiren/Amlodipin 150/10 mg (n=84/95)	-21,5/-24,6	-15,4/-16,5
	Aliskiren/Amlodipin 300/5 mg (n=78/97)	-19,5/-22,3	-13,7/-15,6
	Aliskiren/Amlodipin 300/10 mg (n=105/78)	-21,1/-24,4	-15,8/-16,6
Alter <65/≥65	Placebo (n=164/34)	-5,8/-8,8	-4,4/-8,7
	Aliskiren 150 mg (n=155/38)	-9,7/-10,9	-7,4/-9,8
	Aliskiren 300 mg (n=170/31)	-15,5/-17,3	-9,8/-11,8
	Amlodipin 5 mg (n=144/40)	-15,5/-15,2	-10,1/-13,4
	Amlodipin 10 mg (n=149/30)	-20,7/-22,0	-13,5/-15,6
	Aliskiren/Amlodipin 150/5 mg (n=153/26)	-19,6/-25,9	-12,7/-20,0
	Aliskiren/Amlodipin 150/10 mg (n=153/26)	-22,3/-27,8	-15,7/-17,7
	Aliskiren/Amlodipin 300/5 mg (n=142/33)	-21,2/-20,3	-14,2/-17,2
	Aliskiren/Amlodipin 300/10 mg (n=153/30)	-22,0/-25,4	-16,1/-16,4
	SPA100A2303	8 Wochen Ethnische Gruppe Aliskiren/Amlodipin 300/10 mg	-17,3/-21,3

Studie	Behandlung und Tagesdosis	Veränderung SBD (mmHg)	Veränderung DBD (mmHg)
Kaukasier/Asiaten Geschlecht männlich/weiblich Alter <65/≥65	(n=189/75) Aliskiren/Amlodipin 300/5 mg (n=178/75)	-12,5/-18,2	-10,1/-13,5
	Aliskiren 300 mg (n=173/70)	-7,1/-6,2	-6,1/-6,3
	Aliskiren/Amlodipin 300/10 mg (n=163/118)	-15,6/-22,5	-12,2/-15,3
	Aliskiren/Amlodipin 300/5 mg (n=173/101)	-13,1/-16,5	-10,4/-12,0
	Aliskiren 300 mg (n=175/103)	-5,9/-8,6	-5,9/-6,8
	Aliskiren/Amlodipin 300/10 mg (n=232/49)	-17,8/-21,8	-13,1/-15,0
	Aliskiren/Amlodipin 300/5 mg (n=219/55)	-13,5/-17,5	-10,4/-13,3
	Aliskiren 300 mg (n=208/52)	-6,9/-7,2	-6,1/-7,1
SPA100A2304 Ethnische Gruppe Kaukasier/Asiaten Geschlecht männlich/weiblich Alter <65/≥65	8 Wochen Aliskiren/Amlodipin 300/10 mg (n=275/1)	-14,2/-15,3	-10,9/-7,7
	Aliskiren/Amlodipin 150/10 mg (n=279/0)	-11,5	-8,9
	Amlodipin 10 mg (n=278/1)	-7,7/-10,0	-7,1/-4,3
	Aliskiren/Amlodipin 300/10 mg (n=162/115)	-12,4/-16,3	-9,6/-12,4
	Aliskiren/Amlodipin 150/10 mg (n=172/109)	-10,8/-12,6	-7,9/-10,4
	Amlodipin 10 mg (n=183/96)	-7,3/-8,5	-6,1/-9,0
	Aliskiren/Amlodipin 300/10 mg (n=230/47)	-14,0/-14,5	-10,3/-13,2
	Aliskiren/Amlodipin 150/10 mg (n=227/54)	-11,4/-11,7	-8,6/-10,4
Amlodipin 10 mg (n=227/52)	-6,9/-11,3	-6,4/-10,2	
SPA100A2306 Ethnische Gruppe Kaukasier/Asiaten Geschlecht männlich/weiblich Alter <65/≥65 Alter <75/≥75	8 Wochen Aliskiren/Amlodipin 300/10 mg (n=160/66)	-35,0/-45,9	-14,7/-18,9
	Amlodipin 10 mg (n=157/64)	-29,6/-37,2	-12,3/-13,9
	Aliskiren/Amlodipin 300/10 mg (n=107/126)	-33,5/-42,3	-14,6/-17,0
	Amlodipin 10 mg (n=100/130)	-27,5/-34,7	-11,6/-13,3
	Aliskiren/Amlodipin 300/10 mg (n=161/72)	-38,3/-38,2	-16,7/-14,3

Studie	Behandlung und Tagesdosis	Veränderung SBD (mmHg)	Veränderung DBD (mmHg)
Schwere Hypertoniker	Amlodipin 10 mg (n=160/70)	-32,1/-30,4	-13,0/-11,6
	Aliskiren/Amlodipin 300/10 mg (n=217/16)	-38,3/-37,8	-16,4/-10,3
	Amlodipin 10 mg (n=217/13)	-31,9/-25,9	-12,8/-8,9
	Aliskiren/Amlodipin 300/10 mg (n=45)	-47,5 p=0,0005	-18,6 p=0,0095
	Amlodipin 10 mg (n=47)	-37,4	-14,0
SPA100A2307	32 Wochen		
Ethnische Gruppe Kaukasier/Afro-amerikaner	Aliskiren/Amlodipin (n=378/30)	-25,6/-28,2	-12,8/-13,3
	Aliskiren (n=204/15)	-25,3/-25,6	-12,6/-13,3
	Amlodipin (n=179/14)	-22,6/-25,5	-11,4/-10,1
Geschlecht männlich/weiblich	Aliskiren/Amlodipin (n=273/230)	-25,1/-29,9	-13,5/-12,8
	Aliskiren (n=143/117)	-23,8/-29,0	-12,8/-13,2
Alter <65/≥65	Amlodipin (n=124/112)	-21,4/-28,0	-11,5/-12,9
	Aliskiren/Amlodipin (n=377/126)	-27,4/-27,0	-13,4/-12,7
Alter <75/≥75	Aliskiren (n=185/75)	-26,7/-24,7	-14,0/-10,6
	Amlodipin (n=167/69)	-25,2/-22,8	-12,5/-11,4
	Aliskiren/Amlodipin n=476/27	-27,2/-28,1	-13,2/-13,8
Diabetes nein/ja	Aliskiren n=247/13	-26,2/-24,1	-13,4/-6,1
	Amlodipin n=227/9	-24,7/-18,9	-12,2/-12,3
Antihypertensiva-naïve nein/ja	Aliskiren/Amlodipin (n=434/69)	-27,9/-23,5	-13,5/-11,4
	Aliskiren (n=223/37)	-26,5/-24,0	-13,1/-12,8
	Amlodipin (n=209/27)	-25,7/-15,2	-12,6/-9,0
Baseline msSBD <160/≥160	Aliskiren/Amlodipin (n=282/221)	-26,7/-28,0	-12,3/-14,3
	Aliskiren (n=148/112)	-26,0/-26,2	-12,2/-14,1
	Amlodipin (n=138/98)	-22,8/-26,9	-11,6/-13,0
	Aliskiren/Amlodipin (n=242/261)	-22,6/-31,6	-12,5/-13,9
	Aliskiren (n=129/131)	-20,6/-31,5	-12,2/-13,8
	Amlodipin (n=125/111)	-19,5/-30,2	-10,8/-13,7
SPA100AUS01	8 Wochen		
Alter <55/≥55	Aliskiren/Amlodipin (n=123/97)	-34,7/-33,0 p<0,0001/=0,080	-15,0/-13,1 p<0,001/=0,008
	Amlodipin (n=127/96)	-28,2/-29,4	-10,5/-10,2
Alter <65/≥65	Aliskiren/Amlodipin (n=198/22)	-34,4/-29,4 p<0,001/=0,948	-14,3/-13,2 p<0,001/=0,059

Studie	Behandlung und Tagesdosis	Veränderung SBD (mmHg)	Veränderung DBD (mmHg)
Alter <75/≥75	Amlodipin (n=199/24)	-28,7/-29,2	-10,5/-9,4
Geschlecht männlich/weiblich	Aliskiren/Amlodipin (n=214/6)	-34,3/-25,0 p<0,001/=0,257	-14,4/-12,1 p<0,001/=0,727
	Amlodipin (n=218/5)	-28,8/-38,7	-10,6/-9,4
Baseline-PRA ≤0,65/>0,65 ng/ml/hr	Aliskiren/Amlodipin (n=97/123)	-33,0/-35,1 p<0,001/=0,028	-14,9/-13,9 p<0,001/=0,010
	Amlodipin (n=108/115)	-26,4/-31,3	-9,9/-11,2
Baseline-DBD ≥90mmHg	Aliskiren/Amlodipin (n=141/57)	-35,0/-35,8 p=0,010/=0,001	-14,4/-16,9 p<0,001/=0,004
	Amlodipin (n=129/59)	-30,8/-27,0	-10,7/-12,6
	Aliskiren/Amlodipin (n=175)	-34,5 p<0,001	-15,6 p<0,001
	Amlodipin (n=183)	-28,0	-11,9
SPP100A2305	6 Wochen		
Ethnische Gruppe Kaukasier/Afro-amerikaner/Asiaten	Aliskiren/Amlodipin 150/5 mg (n=128/34/21)	-10,5/-10,5/-14,8	-8,4/-6,4/-11,9
	Amlodipin 5 mg (n=126/32/18)	-4,4/-6,3/-4,9	-5,3/-4,1/-3,7
Geschlecht männlich/weiblich	Amlodipin 10 mg (n=122/28/22)	-9,7/-8,6/-9,8	-8,6/-6,1/-9,5
	Aliskiren/Amlodipin 150/5 mg n=105/82	-8,7/-13,7	-6,9/-10,4
Alter <65/≥65	Amlodipin 5 mg (n=93/84)	-5,0/-4,7	-4,5/-5,4
	Amlodipin 10 mg (n=91/86)	-8,3/-11,0	-7,9/-8,6
Alter <75/≥75	Aliskiren/Amlodipin 150/5 mg n=156/31	-11,0/-10,7	-8,3/-9,3
	Amlodipin 5 mg (n=141/36)	-5,1/-4,0	-4,5/-6,7
	Amlodipin 10 mg (n=147/30)	-9,6/-9,8	-7,6/-11,2
	Aliskiren/Amlodipin 150/5 mg n=179/8	-11,2/-5,5	-8,3/-11,4
	Amlodipin 5 mg (n=173/4)	-4,8/-5,8	-4,7/-13,0
	Amlodipin 10 mg (n=174/3)	-9,5/-13,8	-8,2/-12,3
a: p-Wert für Vergleich 2-er gegen 3-er Kombination			

Eine zusammenfassende Beschreibung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen findet sich am Ende von Abschnitt 4.3.1.3.5.2.

Die Studien wurden nicht im Rahmen einer Meta-Analyse ausgewertet, da sich das Design und die Fragestellung der Studien deutlich unterschieden.

4.3.1.3.5.2 Blutdrucknormalisierung – Subgruppenanalysen aus RCT

Tabelle 4-27: Operationalisierung von „Anteil der Patienten mit Blutdrucknormalisierung an der Abschlussvisite“

Studie	Operationalisierung
aktivkontrolliert	
SPA100A2306	Anteil der Patienten mit normalisiertem Blutdruck an der Abschlussvisite. Dabei entspricht die BD-Normalisierung einem mittleren SBD/DBD im Sitzen <140/90 mmHg.

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

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mittlere Blutdrucksenkung zwischen Ausgangs- und Abschlussvisite“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
aktivkontrolliert						
SPA100A2306	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Es handelt sich bei allen genannten Studien um Zulassungsstudien zu Rasilamlo, die vollumfänglich nach aktuellen methodischen Standards geplant, durchgeführt, ausgewertet und berichtet wurden. Sie erfüllen die Kriterien für ein niedriges Verzerrungspotenzial (siehe Tabelle 4-28).

Tabelle 4-29: Ergebnisse für „Anteil der Patienten mit Blutdrucknormalisierung an der Abschlussvisite“ – Subgruppenanalyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	BD-Normalisierung an Abschlussvisite (<140/90 mmHg) n(%)	Vergleich gegen Monotherapie Odds Ratio (95 %-KI), p-Wert
SPA100A2306 (ITT)		
Schwere Hypertoniker ^a		
Ali/Aml 300/10mg (n=45)	25 (55,6)	2,52 (1,00; 6,32), p=0,0489
Aml 10 mg (n=47)	16 (34,0)	
Nicht-schwere Hypertoniker		
Ali/Aml 300/10mg (n=188)	131 (69,7)	2,05 (1,33; 3,15), p=0,0012
Aml 10 mg (n=183)	97 (53,0)	
a: Definiert als Ausgangs-SBD \geq 180 mmHg		

Zusammenfassende Darstellung

- In der faktoriellen placebokontrollierten Studie SPA100A2305 war Rasilamlo hinsichtlich des primären Endpunkts (Blutdrucksenkung nach 8 Wochen) in den Subgruppen (nach Alter < 65 Jahre, \geq 65 Jahre), Geschlecht, und ethnischer Gruppe gleichermaßen effektiv. Allerdings waren die Gruppen teilweise sehr klein, weshalb die Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren sind (siehe Bericht der Studie, S. 101).
- In den Studien zur sequentiellen (add-on) Therapie mit Rasilamlo (SPA100A2303 und SPA100A2304) war die Kombination hinsichtlich des primären Endpunkts (Blutdrucksenkung nach Woche 8) in allen Subgruppen (nach Alter < 65 Jahre, \geq 65 Jahre), Geschlecht sowie ethnischer Gruppe gleichermaßen effektiv. Da in dieser Studie fast ausschließlich Kaukasier eingeschlossen wurden, können zu Patienten anderer ethnischer Gruppen keine Aussagen getroffen werden (siehe Berichte der Studien, jeweils S. 71f).
- In Studie SPA100A2306 wurde der primäre Endpunkt (Blutdrucksenkung nach Woche 8) deskriptiv beschrieben nach ethnischer Gruppe, Alter (\geq oder < 65 Jahre, \geq oder < 75 Jahre), Hypertoniestadium und Geschlecht. Hierbei erwies sich die Aliskiren/Amlodipin-Kombination in allen genannten Subgruppen als effektiv. Auch in der Gruppe der Patienten mit schwerer Hypertonie war die Kombination effektiv, da mehr als die Hälfte der Patienten (55,6 %) den Zielblutdruck <140/90 mmHg erreichte (verglichen mit Amlodipin 10 mg Monotherapie 34,0 %, p=0,049, siehe Bericht der Studie S. 73).
- In der Studie SPA100A2307 (ACCELERATE) wurde der primäre Endpunkt (Blutdrucksenkung nach Woche 8) deskriptiv beschrieben nach ethnischer Gruppe, Alter (<65/ \geq 65, <75/ \geq 75 Jahre), Geschlecht, Diabetesstatus, Behandlungsstatus mit Antihypertensiva zu Beginn (keine versus unter Behandlung) und nach systolischem

Blutdruck zu Studienbeginn (≥ 160 mmHg oder < 160 mmHg). Hierbei war Rasilamlo in allen genannten Subgruppen im Allgemeinen effektiv. Da in der Studie fast ausschließlich Kaukasier eingeschlossen wurden, können zu Patienten anderer ethnischer Gruppen keine Aussagen getroffen werden (siehe Bericht der Studie, S. 80f).

- In der Studie SPA100AUS01 wurde der primäre Endpunkt (Blutdrucksenkung nach Woche 8) deskriptiv beschrieben nach: Altersgruppe (<55 Jahre, ≥ 55 Jahre, <65 Jahre, ≥ 65 Jahre, <75 Jahre, ≥ 75 Jahre), Geschlecht, ethnischer Gruppe, Plasmareninaktivität bzw. diastolischem Blutdruck bei Studienbeginn. Rasilamlo erwies sich in allen genannten Subgruppen als effektiv (siehe Bericht der Studie S. 147f).
- In der Studie SPP100A2305 wurde der primäre Endpunkt (Blutdrucksenkung nach Woche 8) deskriptiv beschrieben nach: Altersgruppe (<55 Jahre, ≥ 55 Jahre, <65 Jahre, ≥ 65 Jahre, <75 Jahre, ≥ 75 Jahre), Geschlecht, ethnische Gruppe. Rasilamlo erwies sich in allen genannten Subgruppen als effektiv (siehe Appendix 8 zum Bericht der Studie).

Die Studien wurden nicht im Rahmen einer Meta-Analyse ausgewertet, da sich das Design und die Fragestellung der Studien deutlich unterschieden.

4.3.1.3.6 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Insgesamt wurde in einem umfangreichen Studienprogramm mit randomisierten kontrollierten Studien die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Rasilamlo bei Patienten mit essenzieller Hypertonie belegt. Dies schließt alle Schweregrade der Hypertonie ein, verschiedene Patientenpopulationen (z. B. Kaukasier und Afroamerikaner) und gilt sowohl für die Initial- als auch für die sequentielle Therapie. Die wesentlichen Endpunkte für die Wirksamkeit waren die Senkung des SBD und DBD, die Blutdruckkontrollrate, sowie der Blutdruck in der ambulanten Messung über das 24-Stunden-Dosierungsintervall.

Über verschiedene Studien hinweg fand sich eine starke zusätzliche blutdrucksenkende Wirkung unter der Kombination im Vergleich zur Monotherapie mit Aliskiren bzw. Amlodipin.

- Eine Einordnung des blutdrucksenkenden Effekts im Vergleich zu Placebo ermöglicht die faktorielle, 9-armige Studie SPA100A2305 (Initialtherapie). Hier fand sich in den Kombinationsgruppen im Vergleich zu Placebo bzw. den Monotherapiegruppen eine stärkere Senkung des SBD/DBD bereits nach 1 Woche, mit einem maximalen Effekt nach 4 Wochen. In den Kombinationsgruppen wurden Effekte von SBD/DBD -20,6 ($\pm 1,1$ Standardfehler)/-14,0 ($\pm 0,7$) mmHg unter Aliskiren/Amlodipin 150/5 mg bis hin zu -23,2 ($\pm 1,0$)/-16,5 ($\pm 0,7$) mmHg unter Aliskiren/Amlodipin 300/10 mg berichtet. Alle Rasilamlo-Kombinationen waren den Einzelkomponenten hinsichtlich der Blutdrucknormalisierung am Endpunkt statistisch überlegen. Die höchste Normalisierungsrate (68,3 %) wurde unter Rasilamlo 300/10 mg beobachtet.
- In der sequentiellen (add-on) Therapie zeigten die beiden Studien SPA100A2303 und SPA100A2304, dass die Gabe von Rasilamlo bei Patienten wirksam ist, die unter der jeweiligen Monotherapie das Blutdruckziel verfehlten. Unter Rasilamlo erreichten in SPA100A2303 doppelt so viele Patienten dieses Ziel (65,5 % unter Rasilamlo 300/10 verglichen mit 31,5 % unter Aliskiren 300 mg). Auch die Studie SPP100A2305 zeigte, dass Aliskiren und Amlodipin in der freien Kombination der Monotherapie mit Amlodipin oder Aliskiren überlegen sind.
- In der Studie SPA100A2307 (ACCELERATE) wurde unter sequentieller Therapie bzw. Initialtherapie mit Rasilamlo das Blutdruckziel etwa gleich häufig erreicht (62,8 % bzw. 63,4 %).
- Auch Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Hypertonie (d. h. schwierig zu behandelnde Patienten) profitieren von der Rasilamlo-Therapie im Vergleich zu Amlodipin-Monotherapie (SPA100A2306). Rasilamlo war auch bei den (in der Regel auf RAAS-Hemmer schlecht ansprechenden) Afroamerikanern mit gleichzeitiger Adipositas bzw. mit metabolischem Syndrom wirksam (Studie SPA100AUS01, siehe Studienberichte).
- Die Wirkung über mindestens 24 Stunden wurde für Rasilamlo im Rahmen der ABDM in der placebokontrollierten Studie SPA100A2305 im Vergleich zu den Einzelkomponenten gezeigt. Der Vorteil der Kombination manifestierte sich für jede Stunde über die gesamte Dosierungsperiode von 24 Stunden. Auch die Studie SPA100AUS01 bestätigte die blutdrucksenkende Wirkung von Rasilamlo. Diese günstigen Ergebnisse basieren auf der langen mittleren Eliminationshalbwertszeit von Aliskiren (ca. 40 h) bzw. Amlodipin (ca. 30-50 h). Das intermittierende Auslassen einer Dosis durch den Patienten (bei mangelnder Compliance/Adhärenz) könnte also durch die günstige Pharmakokinetik der Substanzen kompensiert werden.
- Die Sicherheit von Aliskiren und Amlodipin wurde anhand der Häufigkeit von UEs, schwerwiegenden UEs und UEs, die zum Studienabbruch führten, beurteilt. Es zeigten sich weder Unterschiede zu einer der Monotherapien (in keiner der zugelassenen Dosisstärken) noch zu Placebo.

- In den deskriptiven Subgruppenanalysen unter anderem zu Alter, Geschlecht, ethnischer Gruppe und Einschlussblutdruck wurden konsistente Effekte von Rasilamlo berichtet.

Die Studien wurden nicht im Rahmen einer Meta-Analyse ausgewertet, da sich das Design und die Fragestellung der Studien deutlich unterschieden.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung. Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-30: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein
(entfällt)					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-31: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-32: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
(entfällt)	

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

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
(entfällt)						

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 4-34: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	
(entfällt)	

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 die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.5.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 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. Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-35: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Andere Aspekte, die Verzerrungen verursachen können
			Patient	Behandler		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>
(entfällt)						

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-36: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
(entfällt)	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-37: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver- zerrungspotenzial be- einflussende Punkte
<Studie 1>	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein
(entfällt)				

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar.

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.5.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 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 analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung. Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Bewertung des Nutzens:

Außer den bereits beschriebenen RCT liegen hinsichtlich der Bewertung des Nutzens keine weiteren Untersuchungen zu Rasilamlo vor.

Bewertung des Zusatznutzens:

Weitere Studien (nicht beschränkt auf Rasilamlo) zum Vergleich der Compliance und Adhärenz von fixen Kombinationen mit freien Kombinationen derselben Substanzen liegen vom pharmazeutischen Unternehmer nicht vor.

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Bewertung des Nutzens:

Es wurde keine bibliografische Literaturrecherche zu weiteren Unterlagen zur Bewertung des Nutzens von Rasilamlo durchgeführt. Die bibliografische Literaturrecherche zu RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel befindet sich in Abschnitt 4.3.1.1.2.

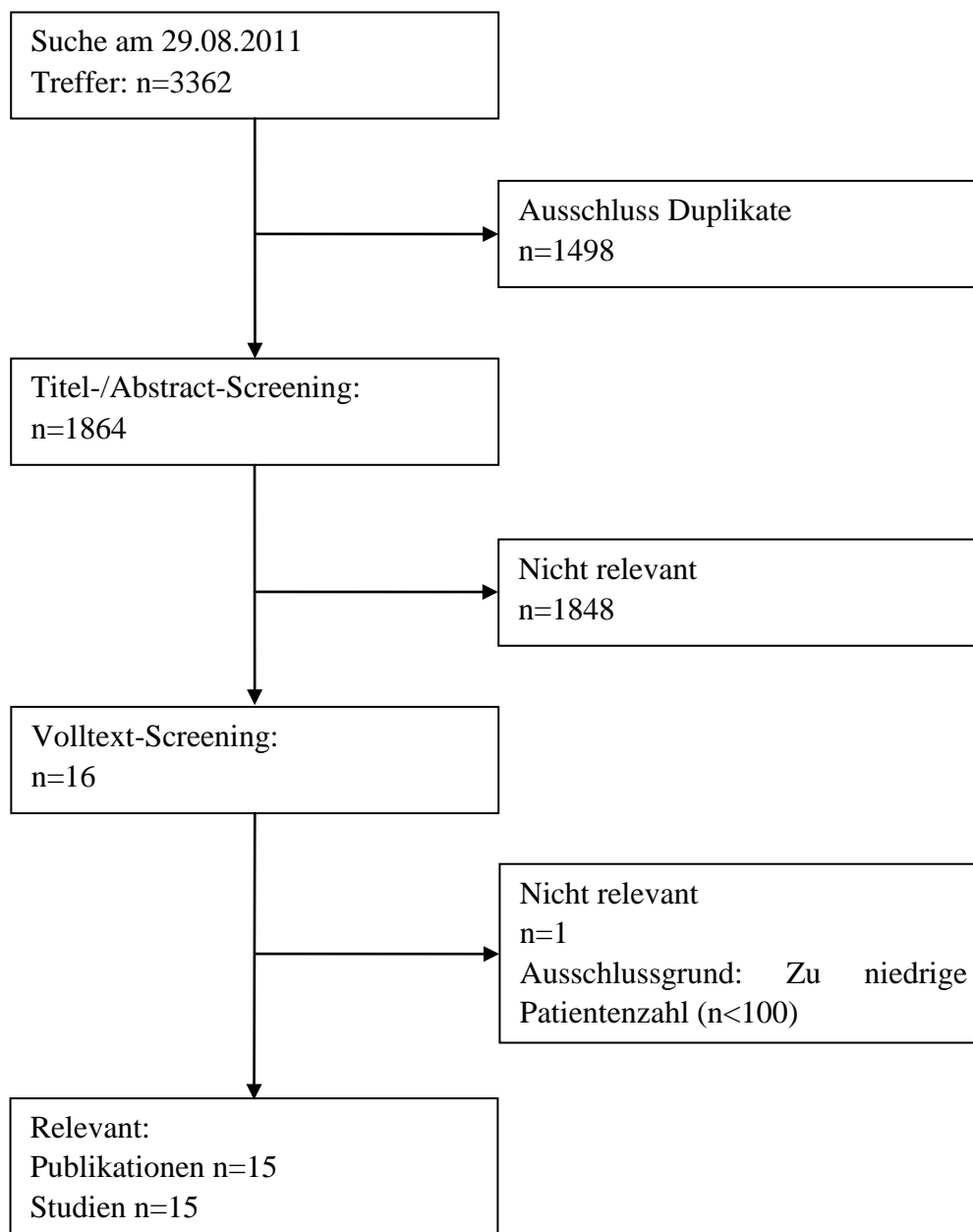


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach fixen versus freien Kombinationen mit denselben Wirkstoffen bei essenzieller Hypertonie

Bewertung des Zusatznutzens:

Zur Evaluierung des Zusatznutzens wurde eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt (Abbildung 2). Die Literatursuche vom 29.08.2011 ist in Anhang 4-A im Detail beschrieben. Es wurden bei insgesamt 1.864 Treffern die Abstracts durchgesehen und die Selektionskriterien angewandt (Ausschluss von Kongress-Abstracts, Ausschluss von Reviews

oder sonstiger Sekundärliteratur ausgenommen Meta-Analysen, Einschluss von Artikeln zur primären/ essenziellen/ arteriellen Hypertonie als untersuchte Indikation, Design der Intervention: Fixe Kombination (A + B) versus freie Kombination (A) + (B)). Es verblieben 16 Treffer für das Volltext-Screening. Im Volltext-Screening wurde eine weitere Publikation ausgeschlossen (McLay et al., 2000, siehe Anhang 4-C) (57), da die untersuchte Patientenzahl als zu gering erachtet wurde ($n < 100$ Patienten). Somit wurden insgesamt 15 Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von Rasilamlo herangezogen, davon 13 Arbeiten zu retrospektiven Datenbankanalysen und 2 Meta-Analysen.

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Bewertung des Nutzens:

Keine relevanten weiteren Untersuchungen zur Bewertung des Nutzens von Rasilamlo wurden in der Suche in Studienregistern identifiziert (siehe Anhang 4-B).

Bewertung des Zusatznutzens:

Die Suchen am 10.10.2011 (ICTRP) 12.10.2011 (clinicaltrials.gov und clinicalstudyresults.org) ist im Anhang 4-B beschrieben. In Clinicaltrials.gov wurden von 168 Treffern nach Durchsicht der Abstracts 167 Artikel als nicht relevant gekennzeichnet und 1 Artikel dem Volltext-Screening unterzogen. In Clinicalstudyresults.org blieb von 129 Treffern nach Durchsicht der Abstracts kein relevanter Artikel übrig. In ICTRP blieb von 134 Treffern nur 1 Artikel übrig (identisch mit Clinicaltrials.gov). Diese Studie beschrieb die Themenstellung: „Fixed (Valsartan + Hydrochlorothiazid) versus Free (Candesartan + Hydrochlorothiazid)“. Diese Studie wurde als nicht-relevant ausgeschlossen, da der Vergleich freie gegen fixe Kombination mit unterschiedlichen Wirkstoffen geführt wurde, die Studie einarmig war und damit keinen direkten Vergleich erlaubt.

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Der resultierende Studienpool zur Bewertung des Zusatznutzens ist in Tabelle 4-38 (retrospektive Datenbankanalysen, 13 Studien und Meta-Analysen, 2 Studien) abgebildet.

Tabelle 4-38: Studienpool – weitere Untersuchungen – fixe Kombinationen versus freie Kombinationen mit denselben Wirkstoffen bei essenzieller Hypertonie

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponsernte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Brixner et al.	nein	ja	ja	nein	nein	ja [Brixner et al., 2008 (6)]
Zeng et al.	nein	ja	ja	nein	nein	ja [Zeng et al., 2010 (58)]
Yang et al.	nein	ja	ja	nein	nein	ja [Yang et al., 2010 (59)]
Chang et al.	nein	ja	ja	nein	nein	ja [Chang et al., 2010 (60)]
Corrao et al.	nein	nein	ja	nein	nein	ja [Corrao et al., 2010 (61)]
Sicras Mainar et al.	nein	ja	ja	nein	nein	ja [Sicras Mainar et al., 2011 (62)]
Shaya et al.	nein	ja	ja	nein	nein	ja [Shaya et al., 2009 (63)]
Dickson & Plauschinat Am J Cardio- vasc Drugs	nein	ja	ja	nein	nein	ja [Dickson & Plauschinat, 2008a (10)]
Dickson & Plauschinat Ethnicity & Disease	nein	ja	ja	nein	nein	ja [Dickson & Plauschinat, 2008b (64)]
Hess et al.	nein	ja	ja	nein	nein	ja [Hess et al., 2008 (65)]
Gerbino & Shoheiber	nein	ja	ja	nein	nein	ja [Gerbino & Shoheiber, 2007 (9)]
Taylor & Shoheiber	nein	nein	ja	nein	nein	ja [Taylor & Shoheiber, 2003 (8)]
Dezii (Datensatz 1)	nein	nein	ja	nein	nein	ja [Dezii, 2000 (7)]
Dezii (Datensatz 2)	nein	nein	ja	nein	nein	ja [Dezii, 2000 (7)]
Meta-Analysen						
Gupta et al.	nein	ja	ja	nein	nein	ja [Gupta et al., 2010 (5)]
Bangalore et al.	nein	nein	ja	nein	nein	ja [Bangalore et al., 2007 (4)]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder anderweitig finanziell beteiligt war („ja“ wurde auch angegeben, wenn mindestens ein Autor Mitarbeiter von Novartis war).</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

Die Bezeichnung der Studien erfolgt im Folgenden durch Nennung der Autoren (z. B. Brixner et al.) bzw. Autoren und Zeitschrift (z. B. Dickson & Plauschinat, Ethnicity & Disease) bzw. Autoren und Datensatz (z. B. Dezii, Datensatz 1), auf Referenzierung wird zugunsten der Übersichtlichkeit verzichtet.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial.

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 Studienpopulation

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-39: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Datenerhebung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Brixner et al.	Retrospektive Datenbank-analyse	Patienten mit Bluthochdruck	Valsartan/HCT: Fixe Kombination versus freie Kombination n=8.711	1 Jahr	USA (IHCIS Managed Care Database) Jan 1997- Jun 2004	Adhärenz ^a Persistenz Verschreibungskosten Medizinische Kosten
Zeng et al.	Retrospektive Datenbank-analyse	Patienten mit Bluthochdruck	Verschiedene Angiotensinrezeptorblocker (ARB)/Calciumantagonisten: Fixe Kombination versus freie Kombination von ARB/CCB n=4.525	1 Jahr	USA (National Pharmacy Benefit Company) Jan 2007 – Sep 2008 (Index Datum)	Adhärenz ^a Abbruchrate
Yang et al.	Retrospektive Datenbank-analyse	Patienten mit Bluthochdruck	Verschiedene Kombinationen aus Angiotensinrezeptorblocker (ARB)/Calciumantagonisten bzw. ARB/HCT bzw. ACE-Hemmern/ HCT: Fixe Kombination versus jeweilige freie Kombination n=579.851	6 Monate	USA (Market Scan Database) 2006-2008	Primär: Compliance Persistenz Sekundär: Ressourcenverbrauch/ Kosten Hospitalisierungsrate Besuchsrate in Notaufnahmen Medizinische Kosten Kosten für Hypertonie- assoziierte Medikationskosten
Chang et al.	Prospektive, offene Beobachtungsstudie (Chart Review)	Patienten mit Bluthochdruck	Valsartan/ Amlodipin bzw. Valsartan/HCT: Fixe Kombination dieser Substanzen versus freie Kombinationen von ARB/CCB bzw. ARB/HCT n=812	90 Tage	USA (Chart Review) Jul 2008 – Jun 2009 (Index Datum)	Primär: Blutdrucknormalisierung Raten der Zielerreichung

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Datenerhebung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Corrao et al.	Retrospektive Datenbank-analyse (2 Kohorten)	Patienten mit Bluthochdruck	Fixe Kombinationen versus freie Kombinationen (keine Einschränkung) n=474.879	9 Monate	Verschreibungen in der Lombardei (a), bzw. von Hausärzten in ganz Italien (b) Jan 2004 – Aug 2007 (Index Datum)	Persistenz ^a
Sicras Mainar et al.	Retrospektive Datenbank-analyse (als beobachtend bezeichnet)	Patienten mit Bluthochdruck	Fixe Kombinationen (ACE-Hemmer/ Diuretika; ARB/Diuretika) versus deren freie Kombinationen n=1.605	2 Jahre	Spanien Index Datum im Jahr 2006	Compliance ^a Persistenz Blutdrucknormalisierung Gesamtkosten Kumulative Inzidenzrate kardiovaskulärer Erkrankungen
Shaya et al.	Retrospektive Datenbank-analyse	Patienten mit Bluthochdruck	ACE-I/HCT und ACE-I/CCB als fixe Kombinationen oder deren freie Kombinationen n=568	1 Jahr (mindestens)	USA Maryland Medicaid Jan 2002- Dez 2004	Compliance ^a
Dickson & Plauschinat (Am J Cardiovasc Drugs)	Retrospektive Datenbank-analyse	Patienten mit Bluthochdruck	Amlodipin/ Benazepril als fixe Kombination versus CCB/ACE-I in freier Kombination n=5.704	1 Jahr	USA South Carolina Medicaid 1997-2002	Compliance ^a Gesamtkosten div. Einzelkosten
Dickson & Plauschinat (Ethnicity & Disease)	Retrospektive Datenbank-analyse	Patienten mit Bluthochdruck	Amlodipin/ Benazepril als fixe Kombination versus CCB/ACE-I in freier Kombination n=4.076	1 Jahr	USA South Carolina Medicaid 1997-2002	Compliance ^a Gesamtkosten div. Einzelkosten
Hess et al.	Retrospektive Datenbank-analyse	Patienten mit Bluthochdruck	Verschiedene Kombinationen als fixe Kombination versus freie Kombinationen n=7.224	1 Jahr	USA Jan 2003-Dez 2005	Primär: Compliance Persistenz Sekundär:

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Datenerhebung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						Hypertonieassoziierte Krankheitskosten
Gerbino & Shoheiber	Retrospektive Datenbank-analyse	Patienten mit Bluthochdruck	Amlodipin/Benazepril als fixe Kombination versus CCB/ACE-I als freie Kombination n=6.206	1 Jahr	USA (Nordost) Managed Care 01.07.2001- 30.06.2002	Adhärenz ^a
Taylor & Shoheiber	Retrospektive Datenbank-analyse	Patienten mit Bluthochdruck	Amlodipin/Benazepril als fixe Kombination versus CCB/ACE-I als freie Kombination n=5.732	1 Jahr (mindestens)	USA Managed Care 01.01.2000- 31.12.2001	Primär: Adhärenz Sekundär: Kosten für kardiovaskuläre Versorgung
Dezii (Datensatz 1)	Retrospektive Kohorte (Datenbank-analyse)	Patienten mit Bluthochdruck	Lisinopril/HCT fixe Kombination versus freie Kombination n=2.268	1 Jahr	USA 1995	Persistenz ^a
Dezii (Datensatz 2)	Retrospektive Kohorte (Datenbank-analyse)	Patienten mit Bluthochdruck	Enalapril/HCT fixe Kombination versus freie Kombination n=1.674	1 Jahr	USA 1995	Persistenz ^a
Gupta et al.	Meta-Analyse	Patienten mit Bluthochdruck	15 Studien ab 1999 (mit n=32.331), die über mindestens 1 Outcome berichteten.	n.a.	n.a.	Compliance ^a Persistenz Nebenwirkungen Blutdrucknormalisierung
Bangalore et al.	Meta-Analyse	Patienten mit Bluthochdruck	9 Studien, davon 4 in der Indikation Hypertonie mit n=17.175 (alle retrospektiv)	n.a.	n.a.	Compliance ^a
a: Keine Angabe zu primären bzw. sekundären Endpunkten in der Publikation.						

Tabelle 4-40: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2
Brixner et al.	Valsartan/HCT: Fixe Kombination	Valsartan/HCT: Freie Kombination
Zeng et al.	Verschiedene Angiotensinrezeptorblocker (ARB)/ Calciumantagonisten: Fixe Kombination	Freie Kombination von ARB/CCB
Yang et al.	Verschiedene Kombinationen aus Angiotensinrezeptorblockern (ARB)/Calciumantagonisten bzw. ARB/HCT bzw. ACE-Hemmern/ HCT: Fixe Kombination	Verschiedene Kombinationen aus Angiotensinrezeptorblockern (ARB)/Calciumantagonisten bzw. ARB/HCT bzw. ACE-Hemmern/ HCT: Jeweilige freie Kombination
Chang et al.	Valsartan/ Amlodipin bzw. Valsartan/HCT: Fixe Kombination dieser Substanzen	Freie Kombinationen von ARB/CCB bzw. ARB/HCT
Corrao et al.	Fixe Kombinationen (keine Einschränkung)	Freie Kombinationen (keine Einschränkung)
Sicras Mainar et al	Fixe Kombinationen (ACE-Hemmer/ Diuretika; ARB/Diuretika)	Freie Kombinationen (ACE-Hemmer/ Diuretika; ARB/Diuretika)
Shaya et al.	ACE-I/HCT und ACE-I/CCB als fixe Kombinationen	ACE-I/HCT und ACE-I/CCB als freie Kombinationen
Dickson & Plauschinat (Am J Cardiovasc Drugs)	Amlodipin/ Benazepril als fixe Kombination	CCB/ACE-I in freier Kombination
Dickson & Plauschinat (Ethnicity & Disease)	Amlodipin/ Benazepril als fixe Kombination	CCB/ACE-I in freier Kombination
Hess et al.	Verschiedene Kombinationen als fixe Kombination	Verschiedene freie Kombinationen
Gerbino & Shoheiber	Amlodipin/Benazepril als fixe Kombination	CCB/ACE-I als freie Kombination
Taylor & Shoheiber	Amlodipin/Benazepril als fixe Kombination	CCB/ACE-I als freie Kombination
Dezii (Datensatz 1)	Lisinopril/HCT fixe Kombination	Lisinopril/HCT freie Kombination
Dezii (Datensatz 2)	Enalapril/HCT fixe Kombination	Enalapril/HCT freie Kombination
Gupta et al.	Fixe Kombinationen	Freie Kombinationen
Bangalore et al.	Fixe Kombinationen	Freie Kombinationen

Tabelle 4-41: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen

Studie Gruppe	n	Alter (Jahre) ^a M ± SD	Geschlecht w /m (%)	Blutdruck (SBD/DBD) bei Baseline (mmHg)	Dauer Hyper- tonie (Jahre) ^a	Diabetes mellitus (%)
Brixner et al.						
Fixe Kombination	1628 ^b	46,3 %	51/49	n.a.	n.a.	n.a.
Freie Kombination	561	53,3 %	58,5/41,5	n.a.	n.a.	n.a.
Zeng et al.						
Fixe Kombination	2213	67,4 ± 13,7	60,6/39,4	n.a.	n.a.	20,9 %
Freie Kombination	2312	60,1 ± 13,1	47,3/52,7	n.a.	n.a.	18,4 %
Yang et al.						
Fixe Kombination	382.476	56,8 ± 12,9	53,4/46,6	n.a.	n.a.	16,0 %
Freie Kombination	197.375	63,1 ± 13,3	53,8/46,2	n.a.	n.a.	24,4 %
Chang et al.						
					> 10 Jahre	
Fixe Kombination	414	54,9 ± 11,7	39,4/60,6	n.a.	19,8%	30,0 %
Freie Kombination	398	55,1 ± 12,1	39,9/60,1	n.a.	24,1%	30,7 %
Corrao et al.						
Fixe Kombination	7512	61,6 ± 10,5	57,5/42,5	n.a.	n.a.	11,2 %
Freie Kombination	923 /1181	63,7 ± 11,0 /61,4 ± 10,4	58,6/41,4 47,1/52,9	n.a.	n.a.	14,5 % 16,1 %
Sicras Mainar et al.						
Fixe Kombination	1.112	68,7 ± 12,1	55,2/44,8	n.a.	3,0 ± 2,5	28,3 %
Freie Kombination	493	70,7 ± 12,0	56,2/43,8	n.a.	3,7 ± 2,5	30,6 %
Shaya et al						
		Median:	64/36			
Fixe Kombination	202	52 Jahre	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Freie Kombination	366		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Dickson & Plauschinat (Am J Cardiovasc Drugs)						
Fixe Kombination	2336	75,6 ± 7,1	82,5/17,5	n.a.	n.a.	n.a.
Freie Kombination	3368	76,2 ± 7,3	82,7/17,3	n.a.	n.a.	n.a.
Dickson & Plauschinat (Ethnicity & Disease)						
Fixe Kombination	3363	61,7 ± 15,9	74,5/25,5	n.a.	n.a.	n.a.
Freie Kombination	713	63,9 ± 15,1	75,4/24,6	n.a.	n.a.	n.a.
Hess et al.						
Fixe Kombination	7.224	62,1 ± 12,7	56,9/43,1	n.a.	n.a.	3,8 %
Freie Kombination	7.225	62,9 ± 13,1	56,9/43,1	n.a.	n.a.	3,9 %
Gerbino & Shoheiber						
Fixe Kombination	2839	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

Studie Gruppe	n	Alter (Jahre) ^a M ± SD	Geschlecht w / m (%)	Blutdruck (SBD/DBD) bei Baseline (mmHg)	Dauer Hyper- tonie (Jahre) ^a	Diabetes mellitus (%)
Freie Kombination	3367	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Taylor & Shoheiber		50-59				
Fixe Kombination		Jahre:				
Freie Kombination	2.754	47 %	50/50	n.a.	n.a.	29 %
	2.978	50 %	50/50	n.a.	n.a.	46 %
Dezii (Datensatz 1) ^c						
Fixe Kombination	1.644	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Freie Kombination	624	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Dezii (Datensatz 2) ^c						
Fixe Kombination	969	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Freie Kombination	705	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Gupta et al. ^d						
	17.999 ^e					
Fixe Kombination	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Freie Kombination	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Bangalore et al.						
Fixe Kombination	11.425 ^f	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Freie Kombination	5.750 ^f	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
a: Soweit nicht anders angegeben sind die dargestellten Werte Mittelwert ± Standardabweichung						
b: Zufällig ausgewählte Stichprobe aus 8.150 Patienten						
c: Keine demographischen Angaben vorhanden						
d: Angaben nur für die einzelnen Studien vorhanden						
e: Patienten aus Studien zum Thema Compliance						
f: Patienten aus Studien zum Thema Hypertension						

Die zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen retrospektiven Datenbankanalysen sind überwiegend Untersuchungen zur Compliance/Adhärenz und/oder Persistenz der Patienten mit den Behandlungsregimen (freie versus fixe Kombination der antihypertensiven Wirkstoffe) (Ausnahme: Chang et al.).

Tabelle 4-42 gibt einen Überblick über die Qualität der eingeschlossenen Studien. Pro Item der ISPOR-Liste wurde eine Einschätzung abgegeben, ob das geforderte Element vorhanden ist („Yes“), fehlt („No“) oder auf die Arbeit nicht zutrifft („N/A“). ISPOR gibt keine Anleitung für die Kategorisierung der Ergebnisse, weshalb der Anteil der mit „Yes“ beantworteten Items auf Grundlage aller zutreffenden Items berechnet wurde, und Werte von 80 % und höher als „sehr gute Studienqualität“, Werte von 70-79 % als gute Studienqualität und Werte von 60-69 % als „moderate Studienqualität“ eingestuft werden.

Für die 12 nach ISPOR analysierten Studien ergaben sich bei 5 Studien Werte von mindestens 80 % (sehr gute Qualität), bei 6 weiteren Studien Werte über 70 % (gute Qualität), und bei einer Studie (Dezii et al.) ein Wert von 66 % (moderate Qualität). Dieses Ergebnis spricht für

eine sehr gute/gute Qualität der eingeschlossenen Studien und somit für ein niedriges Verzerrungspotenzial der Studien und ihrer Endpunkte Compliance/Adhärenz und Persistenz. Genauere Angaben zur Studienqualität finden sich zusätzlich in Tabelle 4-61.

In der Studie von Chang et al. handelt es sich um eine retrospektive Analyse zur Blutdrucksenkung unter fixen Kombinationen im Vergleich zu den entsprechenden freien Kombinationen (keine Daten zur Compliance/Adhärenz). Diese Studie wurde deshalb anhand einer spezifischen Bewertungsliste von ISPOR (18) bewertet, das Ergebnis befindet sich in Anhang 4-H. Auch diese Arbeit kann als qualitativ hochwertig eingeschätzt werden, da die verlangten Items größtenteils erfüllt sind. Genauere Angaben zur Studienqualität finden sich zusätzlich in Tabelle 4-61.

Die ISPOR-Checkliste wurde anstelle der CONSORT-Checkliste herangezogen, da sie sich zur Evaluierung von retrospektiven Erhebungen der Patientencompliance und Therapiepersistenz besser eignet als die CONSORT-Checkliste. Die ISPOR-Checkliste wurde speziell für diesen Studientyp entwickelt, die CONSORT-Checkliste hingegen für randomisierte klinische Studien.

Die Studienqualität der eingeschlossenen Meta-Analysen wurde mit dem PRISMA-Statement (3) evaluiert. Diese separate Evaluierung erfolgte, da nicht alle in die Meta-Analysen eingeschlossenen Studien einzeln identifiziert wurden oder nicht alle die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten und folglich auch nicht für alle in die Meta-Analysen eingeschlossenen Studien eine ISPOR-Checkliste bzw. ein Bogen zum Verzerrungspotenzial ausgefüllt wurde. Die beiden ausgefüllten PRISMA-Checklisten befinden sich in Anhang 4-I.

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

Tabelle 4-42: Studienbewertung anhand ISPOR

Checkliste	Zeng 2010	Brixner 2008	Corrao 2010	Dezii 2000	Dickson 2008 (a)	Dickson 2008 (b)	Gerbino 2007	Hess 2008	Shaya 2009	Sicras Mainar 2011	Taylor 2003	Yang 2010
Titel/Abstract												
• Titel beschreibt und spiegelt das Ziel der Studie wider.	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
• Abstract ist eine kurze, präzise Beschreibung und dem Fachzeitschriften-Standard angemessen.	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
• Abstract ist strukturiert	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
• Abstract spiegelt den Inhalt der Studie korrekt wider.	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Einleitung												
• Einschlägige/geeignete Literatur enthalten.	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
• Ziel deutlich dargelegt.	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Ziele und Definitionen												
• Ziel(e) eindeutig angegeben und kategorisiert.	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
• Explizite und akzeptierte Definition der Compliance- oder Persistenz-Variable.	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
• Compliance oder Persistenz primärer "Outcome"	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes
• ...oder für anderen Outcome verwendet.	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Yes	N/A	N/A
Design und Methoden												
Design												
• Eindeutig angegeben.	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
• Passt zu den Zielen.	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
• Datenquellen adäquat beschrieben.	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
• Zeitrahmen der Daten eindeutig angegeben.	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
• Methoden der Zusammenstellung der Population gut beschrieben.	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
• Daten wurden angemessen bereinigt.	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
• Belege für Zuverlässigkeit / Richtigkeit der Daten.	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Ein- und Ausschlusskriterien												
• Ein-/Ausschlusskriterien eindeutig ausgeführt.	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
• Begründung für Kriterien beschrieben.	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
• Methode für Überprüfung der Ein-/Ausschlusskriterien ist angemessen.	Yes	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No

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

Checkliste	Zeng 2010	Brixner 2008	Corrao 2010	Dezii 2000	Dickson 2008 (a)	Dickson 2008 (b)	Gerbino 2007	Hess 2008	Shaya 2009	Sicras Mainar 2011	Taylor 2003	Yang 2010
• Kontinuierliche Eignung für Medikamentenerstattung verifiziert.	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes
• Genügend Daten für valide Schätzung der Compliance.	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
• Auswertung der Daten vor Studieneinschluss um sicherzustellen, dass Patienten medikamentennaiv waren.	Yes	Yes	Yes	Yes	N/A	N/A	N/A	N/A	Yes	N/A	N/A	N/A
• Angemessene Studiendauer.	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
• Patientendaten vertraulich behandelt.	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
• Matching-Prozess gut beschrieben.	Yes	No	No	No	Yes	Yes	No	Yes	No	No	Yes	No
Bestimmung der Compliance												
• Methoden zur Berechnung der Compliance oder Persistenz eindeutig beschrieben.	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
• Bestimmung entspricht der Definition.	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
• Standardmethoden zur Berechnung der Compliance.	Yes	Yes	N/A	N/A	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Kontinuierliche Messgröße MPR. Umgang mit Werten >1.												
• Werte beibehalten oder zu 1 konvertiert? Methoden bei Lücken (kontinuierliche Messung der Medikationslücken). Negative Werte?	No	Yes	N/A	N/A	No	No	No	No	No	N/A	No	No
• Werte beibehalten oder zu 0 konvertiert (keine Lücke)? Anteil der erfassten Tage.	No	No	N/A	N/A	No	No	No	No	No	N/A	No	No
• Standardmethoden zur Berechnung der Persistenz	Yes	Yes	Yes	Yes	N/A	N/A	N/A	Yes	N/A	Yes	N/A	Yes
• Rationale/Formel für neue Methode?	N/A	N/A	N/A	No	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
• Angemessene Erklärung für den Umgang mit Medikationswechseln?	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
• Rationale für Kombination von multiplen Medikamenten in einer Berechnung?	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
• Analyse, wie viele Medikamente in einer Variablen kombiniert wurden. Argument?	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Statistische Analysen												
• Rationale für die Wahl von cut-offs.	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Yes	Yes	N/A	N/A
• Angemessene Tests.	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	No	Yes
• Angemessene Korrektur für Mehrfachvergleiche.	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
• Angemessene Korrektur, wenn Daten nicht normalverteilt.	No	Yes	No	No	No	Yes	No	Yes	No	Yes	No	No

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

Checkliste	Zeng 2010	Brixner 2008	Corrao 2010	Dezii 2000	Dickson 2008 (a)	Dickson 2008 (b)	Gerbino 2007	Hess 2008	Shaya 2009	Sicras Mainar 2011	Taylor 2003	Yang 2010
• Berechnungen zu Power und Stichprobengröße angegeben und geeignet.	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
• Kontrolle eines Selektions-Bias.	Yes	No	No	No	Yes	Yes	No	Yes	No	No	No	No
• Kontrolle von Störvariablen.	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Yes	Yes	N/A	N/A
Präsentation und Diskussion der Ergebnisse												
Ergebnisse												
• Verteilung der Compliance-/Persistenz-Variable.	No	Yes	No	No	No	Yes	No	Yes	No	No	No	No
• Teststatistiken und Konfidenzintervalle.	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
• Anzahl der Teilnehmer eindeutig angeben.	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
• Geeigneter Maßstab in den Abbildungen.	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	N/A	Yes	N/A	N/A	Yes	Yes	Yes
Diskussion/Schlussfolgerung												
• Einschränkungen angegeben, Auswirkungen diskutiert.	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
• Einfluss von beibehaltenen oder gedeckelten Werten diskutiert.	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
• Einschränkungen der Power und Stichprobengröße angesprochen.	No	No	No	No	No	No	No	No	Yes	No	No	Yes
• Die Ergebnisse sind in Kontext plaziert, angemessene Vergleiche.	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
• Ergebnisse und Schlussfolgerungen beziehen sich auf die Ziele.	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
• Offenlegung potenzieller Interessenskonflikte.	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No	Yes
Anteil „Yes“ aus Summe „Yes“ + „No“	84 %	84 %	75 %	66 %	80 %	85 %	71 %	85 %	78 %	79 %	73 %	79 %

4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

Tabelle 4-43: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte
			Patient	Behandler		
Brixner et al.	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Zeng et al.	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Yang et al.	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Chang et al.	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Corrao et al.	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Sicras Mainar et al.	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Shaya et al.	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Dickson & Plauschinat (Am J Cardiovasc Drugs)	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Dickson & Plauschinat (Ethnicity & Disease)	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Hess et al.	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Gerbino & Shoheiber	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Taylor & Shoheiber	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Dezii	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Die Tabelle wurde entsprechend der in Anhang 4-G vorgegebenen Items zur Bewertung von nicht randomisierten Studien angepasst (z.B. „Zeitliche Parallelität der Gruppen“ anstatt „Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz“). Entsprechend wurde die letzte Spalte „Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene“ entfernt, da dies laut Bewertungsbogen in Anhang 4-G nur für randomisierte Studien durchzuführen sei.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Alle in die Zusatznutzenbewertung eingeschlossenen Studien sind retrospektive Datenbankanalysen und weisen als solche generell ein eher höheres Verzerrungspotenzial auf. Dennoch ist bei den eingeschlossenen Studien die zeitliche Parallelität der Gruppen und

Vergleichbarkeit der Gruppen gegeben, Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor und es gibt keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Punkte. Insofern gibt es außer der durch den Studientyp bedingten Verzerrung keine weiteren Aspekte, die die Aussagekraft der Studien negativ beeinflussen könnten.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-44: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Compliance/ Adhärenz	Persis- tenz	Kosten	Blutdruck- normali- sierung	(zerebro/kardio) vaskuläre Ereignisse	Sicherheits- relevante Ereignisse
Brixner et al.	ja	ja	ja	nein	nein	nein
Zeng et al.	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Yang et al.	ja	ja	ja	nein	nein	ja
Chang et al.	nein	nein	nein	ja	nein	nein
Corrao et al.	nein	ja	nein	nein	nein	nein
Sicras Mainar et al.	ja	ja	ja	ja	ja	nein
Shaya et al.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Dickson & Plauschinat (Am J Cardiovasc Drugs)	ja	nein	ja	nein	nein	nein
Dickson & Plauschinat (Ethnicity & Disease)	ja	nein	ja	nein	nein	nein
Hess et al.	ja	ja	ja	nein	nein	nein
Gerbino & Shoheiber	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Taylor & Shoheiber	ja	nein	ja	nein	nein	nein
Dezii (Datensatz 1)	nein	ja	nein	nein	nein	nein
Dezii (Datensatz 2)	nein	ja	nein	nein	nein	nein
Gupta et al.	ja	ja	nein	ja	nein	ja
Bangalore et al.	ja	nein	nein	nein	nein	nein

4.3.2.3.3.1 Compliance/Adhärenz – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-45: Operationalisierung von Compliance/Adhärenz

Studie	Operationalisierung
Brixner et al.	Compliance/Adhärenz wurde anhand der „Medication Possession Ratio“ (MPR) berechnet: Anzahl der Tage, an denen Patient die Medikation zu Verfügung hat / Anzahl Tage zwischen zwei Verschreibungen.
Zeng et al.	Compliance/Adhärenz zu antihypertensiver Medikation wurde anhand der „Proportion of Days Covered“ (PDC) gemessen, d.h. der Prozentsatz an Tagen, an denen der Patient das Medikament im Rahmen einer Verschreibung zur Verfügung hatte. Adhärenz galt als erfüllt wenn $PDC \geq 0,8$.
Yang et al.	Compliance/Adhärenz wurde anhand der „Medication Possession Ratio“ (MPR) berechnet: Verschriebener Bestand der Medikation während der 6 Monate nach Baseline (in Tagen) / Zeitraum der 6 Monate nach Baseline (in Tagen)
Sicras Mainar et al.	Compliance/Adhärenz wurde berechnet, indem die Gesamtzahl der abgegebenen Tabletten durch die Gesamtzahl der verordneten Tabletten geteilt wurde.
Shaya et al.	Compliance/Adhärenz wurde anhand der „Medication Possession Ratio“ (MPR) berechnet: Verschriebener Bestand der Medikation während des Analysezeitraums (in Tagen) / Anzahl Tage des Analysezeitraums. Patienten mit einer $MPR \geq 80\%$ wurden als „compliant“ eingestuft.
Dickson & Plauschinat (Am J Cardiovasc Drugs)	Compliance/Adhärenz wurde anhand der „Medication Possession Ratio“ (MPR) berechnet, d.h., der Prozentsatz an Tagen, an denen der Patient das Studienmedikament während der einjährigen Analysezeit zur Verfügung hatte.
Dickson & Plauschinat (Ethnicity & Disease)	Compliance/Adhärenz wurde anhand der „Medication Possession Ratio“ (MPR) berechnet, d.h., der Prozentsatz an Tagen, an denen der Patient das Studienmedikament während der einjährigen Analysezeit zur Verfügung hatte.
Hess et al.	Compliance/Adhärenz wurde anhand der „Medication Possession Ratio“ (MPR) für die einjährige Analysezeit berechnet: $MPR = (\text{Verschriebener Bestand der Medikation für ein Jahr (in Tagen)}) / 365 \times 100$.
Gerbino & Shoheiber	Compliance/Adhärenz wurde anhand der „Medication Possession Ratio“ (MPR) berechnet: Verschriebener Bestand der Medikation für einen bestimmten Zeitraum (in Tagen) / Zeitraum zwischen zwei Verschreibungen (in Tagen).
Taylor & Shoheiber	Compliance/Adhärenz wurde anhand der „Medication Possession Ratio“ (MPR) berechnet: Verschriebener Bestand der Medikation für einen bestimmten Zeitraum (in Tagen) / Zeitraum zwischen zwei Verschreibungen (in Tagen).
Gupta et al.	Compliance/Adhärenz wurde in den eingeschlossenen Studien entweder als „Medication Possession Ratio“ oder durch „Pill Count“ berechnet. Für die Meta-Analyse wurden beide Berechnungen kombiniert.
Bangalore et al.	Compliance-/Adhärenzdefinitionen in den eingeschlossenen Studien: „Medication Possession Ratio“, „Pill Count“.

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

Bei keiner der eingeschlossenen retrospektiven Datenbankanalysen finden sich Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte (siehe Anhang 4-G). Da zum Endpunkt Compliance/Adhärenz in kontrollierten klinischen Studien keine validen und praxisähnlichen Daten erhoben werden können, kann aufgrund der generell guten Qualität der Studien (siehe Tabelle 4-42) und weil keine weiteren Faktoren vorliegen, die das Verzerrungspotenzial negativ beeinflussen, von validen Ergebnissen zu Compliance/Adhärenz ausgegangen werden – trotz des generell höheren Verzerrungspotenzials für retrospektive Datenbankanalysen.

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.

Die Ergebnisse aus den retrospektiven Datenbankanalysen werden entsprechend den ISPOR-Empfehlungen berichtet (2).

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Compliance/Adhärenz aus weiteren Untersuchungen

Studie	n	Compliance/Adhärenz MPR (%)	Odds ratio (OR) / Differenz ^b (95 %-KI)	Vergleich fixe versus freie
Brixner et al.				
Fixe Kombination	1628 ^a	62,1	n.a.	p<0,001
Freie Kombination	561	53,0		
Zeng et al.				
			OR	
Fixe Kombination	2213	n.a.	1,90 (1,75-2,08)	p<0,01
Freie Kombination	2312	n.a.		
Yang et al.				
			Differenz	
Fixe Kombination	382.476	72,8	11,6 % (11,4-11,7)	p<0,05
Freie Kombination	197.375	61,3		
Sicras Mainar et al.				
			Differenz	
Fixe Kombination	1.112	77,6	5,7 % (4,6-6,8)	p<0,001
Freie Kombination	493	71,9		
Shaya et al.				
			OR	
Fixe Kombination	202	n.a.	1,6 (1,06-2,40)	p=0,02
Freie Kombination	366	n.a.		
Dickson & Plauschinat (Am J Cardiovasc Drugs)				
	2336	63,4	n.a.	p<0,05
Fixe Kombination	3368	49,0		
Freie Kombination				
Dickson & Plauschinat (Ethnicity & Disease)				
	3363	58,6	n.a.	p<0,05
Fixe Kombination	713	48,1		
Freie Kombination				
Hess et al.				
			Differenz	
Fixe Kombination	7.224	76,9	22,1 % (19,9-24,1)	p<0,001
Freie Kombination	7.225	54,4		
Gerbino & Shoheiber				
Fixe Kombination	2839	87,9	n.a.	p<0,0001
Freie Kombination	3367	69,2		
Taylor & Shoheiber				
Fixe Kombination	2.754	80,8	n.a.	p<0,001
Freie Kombination	2.978	73,8		
a: Zufällig ausgewählte Stichprobe aus 8.150 Patienten.				
b: Adjustierte Mittelwertdifferenz				

Wie in Tabelle 4-46 dargestellt, wurden Ergebnisse zu Compliance/Adhärenz aus 10 verschiedenen Datensätzen berichtet (von 568 Patienten bei Shaya et al. bis hin zu 579.851 Patienten bei Yang et al.). In allen 10 Analysen wurde unter den fixen Kombinationen im Vergleich zu den jeweiligen freien Kombinationen eine statistisch signifikant bessere Compliance/Adhärenz berichtet.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Compliance/Adhärenz aus Meta-Analysen

Studie Gruppe	n	Compliance/Adhärenz ^c (%)	Odds ratio (OR) / Risk ratio (RR) (95 %-KI)	Vergleich fixe versus freie
Gupta et al.	17.999 ^a		OR	
Fixe Kombination	n.a.	n.a.	1,21 (1,03-1,43)	p=0,02
Freie Kombination	n.a.	n.a.		
Bangalore et al.			RR	
Fixe Kombination	11.425 ^b	n.a.	0,76 (0,71-0,81)	p<0,0001
Freie Kombination	5.750 ^b	n.a.		
a: Patienten aus Studien zum Thema Compliance				
b: Patienten aus Studien zum Thema Hypertension				
c: In beiden Veröffentlichungen sind keine Zahlen für Compliance/Adhärenz (MPR oder Pill count) angegeben.				

In der Meta-Analyse von Gupta et al. wurden 3 retrospektive Kohortenstudien und 2 prospektive Studien zum Thema Compliance/Adhärenz (n=17.999) eingeschlossen. Die fixen Kombinationen waren im Vergleich zu den entsprechenden freien Kombinationen mit einer um 21 % besseren Compliance assoziiert, wobei dieser Effekt statistisch signifikant war (OR: 1,21; 95 %-KI: 1,03 – 1,43; p=0,02).

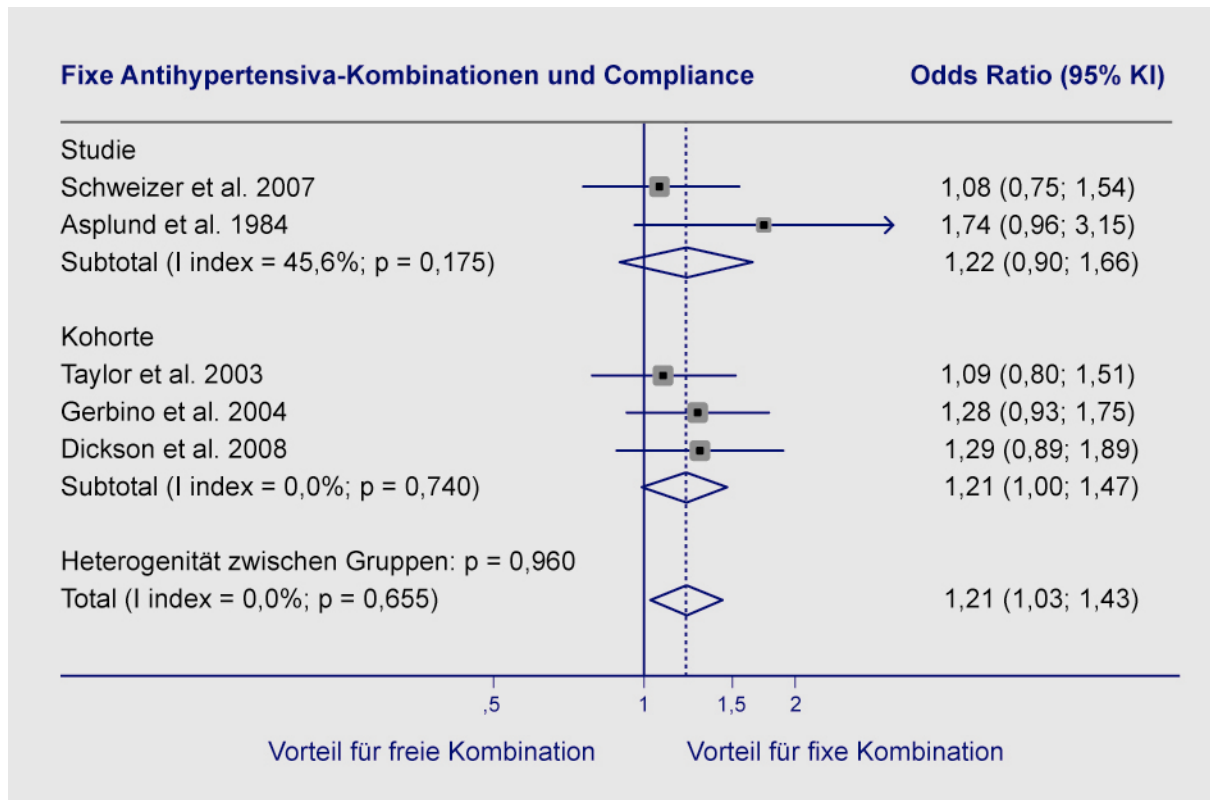


Abbildung 3: Meta-Analyse für Compliance/Adhärenz aus weiteren Untersuchungen; fixe versus freie Antihypertensiva-Kombinationen (Gupta et al.)

Quelle: Gupta et al. (5), Abbildung modifiziert

In der Meta-Analyse aus der Arbeitsgruppe um Messerli (Bangalore et al.) wurden im Indikationsgebiet Hypertonie 4 Studien gepoolt (Dezii Datensatz 1 2000, Dezii Datensatz 2 2000, Novartis Data Center (NDC) Dataset unpubliziert aus 2003, Taylor 2003), die mit Ausnahme der NDC-Daten auch in unserer Literaturrecherche gefunden wurden und in den oben genannten Tabellen separat dargestellt sind. In diesen 4 Studien war die Compliance unter fixen Kombinationen im Vergleich zu den korrespondierenden freien Kombinationen signifikant verbessert, und das Risiko der Non-Compliance war um 24 % verringert (RR: 0,76; 95 %-KI 0,71-0,81; $p < 0,0001$). Trotz der unterschiedlichen Definitionen der Compliance in den einzelnen Studien fanden sich keine Hinweise auf Heterogenität in der Analyse und auch kein Publikationsbias.

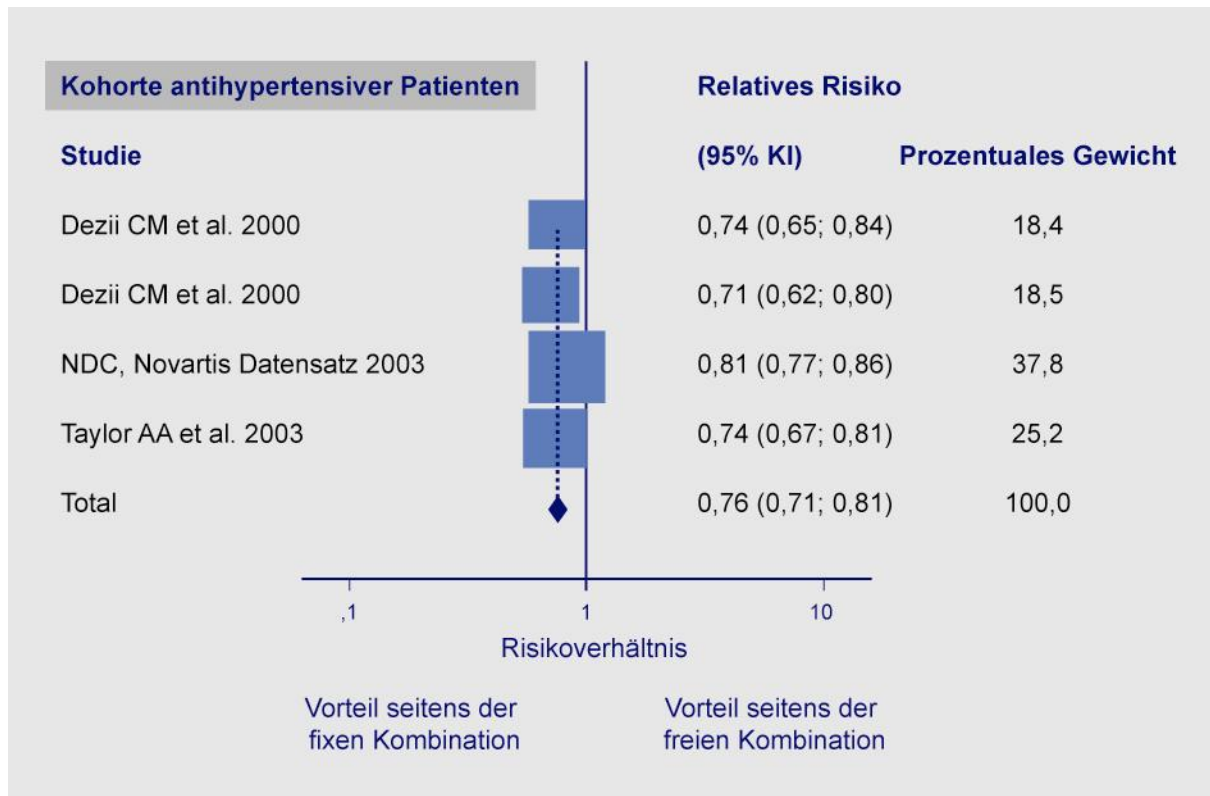


Abbildung 4: Meta-Analyse für Compliance/Adhärenz aus weiteren Untersuchungen; fixe versus freie Antihypertensiva-Kombinationen (Bangalore et al.)

Quelle: Bangalore et al. (4), Abbildung modifiziert

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 Persistenz – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-48: Operationalisierung von Persistenz

Studie	Operationalisierung
Brixner et al.	Patienten wurden als persistent definiert, wenn sie bis Tag 180 bzw. 365 die Therapie nicht abbrachen.
Zeng et al.	Persistenz wurde gemessen als die Tage bis zum Therapieabbruch. Abbruch wurde definiert als eine Therapieunterbrechung von mindestens 30 Tagen.
Yang et al.	Als Messinstrument für Persistenz wurde die Abbrecherrate während des 6-monatigen Analysezeitraums erhoben, definiert als Unterbrechung von mindestens 30 Tagen.
Corrao et al.	Persistenz wurde gemessen als die Zeit bis zum Therapieabbruch.
Sicras Mainar et al.	Die Therapiepersistenz war definiert als die Zeit in Wochen, während der die Initialbehandlung nicht abgebrochen und der Patient nicht auf eine andere Medikation umgestellt wurde, und musste mindestens 30 Tage ab der erstmaligen Verordnung betragen.
Hess et al.	Persistenz wurde bestimmt als der Anteil der Patienten, die während des einjährigen Analysezeitraums seit der letzten Verschreibung keine Behandlungsunterbrechung > 30 Tage hatten.
Dezii (Datensatz 1 und 2)	Patienten wurden als nicht persistent definiert, wenn sie innerhalb eines bestimmten Zeitraums kein neues Rezept einlösten. Dieser Zeitraum durfte nicht länger als dreimal so lang wie die Anzahl an Tagen, die durch ein Rezept abgedeckt sind, sein.
Gupta et al.	Persistenz wurde basierend auf der Lücke zwischen zwei Rezepteinlösungen berechnet.

Bei keiner der eingeschlossenen retrospektiven Datenbankanalysen finden sich Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte (siehe Anhang 4-G). Da zum Endpunkt Persistenz in kontrollierten klinischen Studien keine validen und praxisähnlichen Daten erhoben werden können, kann aufgrund der generell guten Qualität der Studien (siehe Tabelle 4-42) und weil keine weiteren Faktoren vorliegen, die das Verzerrungspotenzial negativ beeinflussen, von validen Ergebnissen zu Persistenz ausgegangen werden – trotz des generell höheren Verzerrungspotenzials für retrospektive Datenbankanalysen.

Tabelle 4-49: Ergebnisse für Persistenz aus weiteren Untersuchungen

Studie Gruppe	n	Persistenz (Anteil persistenter Patienten) /Abbruchrate (%) ^c	Hazard ratio (HR) / Odds ratio (OR) (95 %- KI)	Vergleich fixe versus freie
Persistenz				
Nach 180 / 365 Tagen				
Brixner et al.				
Fixe Kombination	1.628 ^a	73 / 54	n.a.	p<0,001
Freie Kombination	561	28 / 19		(jeweils)
Zeng et al.		Abbruchrate	HR	
Fixe Kombination	2213	n.a.	0,66 (0,63-0,70)	p<0,001
Freie Kombination	2312	n.a.		
Yang et al.		Abbruchrate	OR	
Fixe Kombination	382.476	40,7	0,47 (0,46-0,48)	n.a.
Freie Kombination	197.375	59,3		
Corrao et al.		Abbruchrate		
Fixe Kombination	7.512	n.a.	n.a.	nicht signifikant
Freie Kombination	2.104	n.a.		
Sicras Mainar et al.		Persistenz	Differenz	
Fixe Kombination	1.112	62,1	12,4 % (10,8-14,0)	p<0,001
Freie Kombination	493	49,7		
Hess et al.		Persistenz	Differenz	
Fixe Kombination	7.224	58,3	42,5 % (40,6-44,5 %)	p<0,002
Freie Kombination	7.225	14,9		
Dezii (Datensatz 1)		Persistenz		
Fixe Kombination	1.644	68,7	n.a.	p<0,05
Freie Kombination	624	57,8		
Dezii (Datensatz 2)		Persistenz		
Fixe Kombination	969	70,0	n.a.	p<0,05
Freie Kombination	705	57,5		
a: Zufällig ausgewählte Stichprobe aus 8.150 Patienten.				
b: Adjustierte Mittelwertdifferenz.				
c: Persistenz / Abbruchrate war in den Veröffentlichungen lediglich als Prozentzahl angegeben.				

Insgesamt 8 Analysen wurden für den Endpunkt Persistenz berichtet. Mit Ausnahme der Publikation von Corrao et al. berichteten alle Autoren eine signifikante Verbesserung der Persistenz unter den fixen Kombinationen im Vergleich mit den freien Kombinationen: Die Unterschiede zeigten in den Studien eine weite Streuung von 11- 44 %.

In der Studie von Sicras Mainar et al. fand sich zusätzlich eine Korrelation von $r=0,732$ zwischen dem Grad der Compliance/Adhärenz und der Persistenz in Wochen.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für Persistenz aus Meta-Analysen

Studie	n	Persistenz (%) ^b	Odds ratio (OR) / Risk ratio (RR) (95 %-KI)	Vergleich fixe versus freie
Gupta et al.	12.653 ^a		OR	
Fixe Kombination	n.a.	n.a.	1,54 (0,95-2,49)	p=0,08
Freie Kombination	n.a.	n.a.		
a: Patienten aus Studien zum Thema Persistenz (3 Kohortenstudien)				
b: In der Veröffentlichung sind keine absoluten oder relativen Zahlen für Persistenz angegeben.				

In der Meta-Analyse von Gupta et al. zeigte sich hinsichtlich Persistenz (3 Kohortenstudien, mit n=12.653) eine nicht-signifikante Verbesserung unter den fixen Kombinationen im Vergleich zu den entsprechenden freien Kombinationen (OR: 1,54; 95 %-KI 0,95 bis 2,49; p=0,08).

4.3.2.3.3 Kosten – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-51: Operationalisierung von Kosten

Studie	Operationalisierung
Brixner et al.	Verschreibungs- und medizinische Kosten
Yang et al.	Medizinische Kosten, Kosten für Hypertonie-assoziierte Medikation
Sicras Mainar et al.	Gesamtkosten für antihypertensive Patienten (direkte und indirekte Kosten angegeben als mittlere Kosten/Patient)
Dickson & Plauschinat (Am J Cardiovasc Drugs)	Gesamtkosten, definiert als die Summe aller Leistungen in der ambulanten Versorgung, für Hospitalisierung und Rezepte.
Dickson & Plauschinat (Ethnicity & Disease)	Gesamtkosten (ambulante Versorgung, Krankenhaus, Verschreibungen und weiteres)
Hess et al.	Hypertonie-assoziierte Krankheitskosten (Krankenhaus, Notfallzentren und Arztpraxen)
Taylor & Shoheiber	Kosten für kardiovaskuläre Versorgung (= Hypertonie-assoziierte Kosten)

Bei keiner der eingeschlossenen retrospektiven Datenbankanalysen finden sich Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte (siehe Anhang 4-G). Da zum Endpunkt Kosten in kontrollierten klinischen Studien keine validen und praxisähnlichen Daten erhoben werden können, kann aufgrund der generell guten Qualität der Studien (siehe Tabelle 4-42) und weil keine weiteren Faktoren vorliegen, die das Verzerrungspotenzial negativ beeinflussen, von validen Ergebnissen zu Kosten ausgegangen werden – trotz des generell höheren Verzerrungspotenzials für retrospektive Datenbankanalysen.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Kosten aus weiteren Untersuchungen

Studie	n	Ergebnisse ^a
Brixner et al.		
Fixe Kombination	8.150	Verschreibungskosten unter fixer Kombination niedriger als unter freier Kombination: USD 1.587 versus USD 2.050, p<0,001
Freie Kombination	561	Medizinische Kosten unter fixer Kombination niedriger als unter freier Kombination: USD 3.343 versus USD 3.817, p<0,001
Yang et al.		
Fixe Kombination	382.476	Medizinische Kosten geringer unter fixer Kombination als unter freier Kombination (USD -208; 95 %-KI USD -302 bis -114).
Freie Kombination	197.375	Kosten für Hypertonie-assoziierte Medikationskosten höher unter fixer Kombination als unter freier Kombination: USD + 53; 95 %-KI USD 51 – 55).
Sicras Mainar et al.		
Fixe Kombination	1.112	Gesamtkosten waren niedriger für Patienten unter fixer Kombination als mit entsprechenden freien Kombinationen:
Freie Kombination	493	Gesundheitskosten insgesamt: € 1.651 versus € 1.675; p<0,001 Kosten der Primärversorgung: € 1.335 versus € 1.292; p<0,001 Kosten für fachärztliche Versorgung: € 316,1 versus € 382,9; p<0,001 Nicht-gesundheitliche Kosten (Produktivitätsverluste): € 44,5 versus € 88,4; p<0,001.
Dickson & Plauschinat (Am J Cardiovasc Drugs)		
Fixe Kombination	2.336	Gesamtkosten waren niedriger unter fixer Kombination als unter der freien Kombination (USD 3.179 versus USD 5.236 als Kosten standardisiert für 2002).
Freie Kombination	3.368	
Dickson & Plauschinat (Ethnicity & Disease)		
Fixe Kombination	3.363	Gesamtkosten waren niedriger unter fixer Kombination als unter der freien Kombination (USD 4.605 versus USD 8.531 als Kosten standardisiert für 2002).
Freie Kombination	713	
Hess et al.		
Fixe Kombination	7.224	Hypertonie-assoziierte Krankheitskosten geringer unter fixer Kombination (USD 1.139) als unter der freien Kombination (USD
Freie Kombination	7.225	1.424) (p<0,001), Kosten für Antihypertensiva um ca. 5 % niedriger.
Taylor & Shoheiber		
Fixe Kombination	2.754	Kosten für kardiovaskuläre Versorgung unter fixer Kombination (USD
Freie Kombination	2.978	726) niedriger als unter freien Kombinationen (USD 1.600) (p<0,001).
a: Die Darstellung der Ergebnisse entspricht den Angaben in den Veröffentlichungen. Weitere statistische Kenngrößen waren nicht angegeben.		

In insgesamt 7 Arbeiten wurden Analysen zu verschiedenen Kostenaspekten berichtet. Nach Brixner et al. und Yang et al. sind die medizinischen Kosten unter fixer Kombination statistisch signifikant niedriger, nach den beiden Studien von Dickson & Plauschinat die Gesamtkosten, und nach Taylor & Shoheiber die Kosten für die kardiovaskuläre Versorgung (Signifikanzen siehe Tabelle 4-52). In der Arbeit von Sicras Mainar et al. zeigten sich signifikante Unterschiede bei den Gesamtkosten, den Kosten der Primärversorgung, der fachärztlichen Versorgung und der nicht-gesundheitlichen Kosten zugunsten der fixen Kombination im Vergleich zu der freien Kombination. Inkonsistente Ergebnisse ergaben sich nur in Bezug auf die Hypertonie-assoziierten Kosten, die nach Yang et al. für die Fix-Medikation höher bzw. nach Hess et al. unter fixer Kombination niedriger sind.

4.3.2.3.3.4 Blutdrucknormalisierung – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-53: Operationalisierung von Blutdrucknormalisierung

Studie	Operationalisierung
Chang et al.	Blutdruckziel war definiert als < 130/80 mmHg bei Patienten mit Diabetes, chronischer Nierenerkrankung oder koronarer Herzkrankheit bzw. < 140/90 mmHg bei Patienten ohne diese Begleiterkrankungen. (Guideline nach JNC7 & AHA/ACC)
Sicras Mainar et al.	Definition des optimalen Blutdruckes anhand der ESH-ESC Kriterien (< 120/80 mmHg)
Gupta et al.	Blutdrucksenkung im Studienverlauf (BD-Normalisierungsraten und / oder erreichte BD-Differenzen bei Studienende)

Der Vollständigkeit halber werden Ergebnisse zur Blutdrucknormalisierung aus weiteren Untersuchungen, sofern sie erhoben wurden, aus den retrospektiven Studien zur Zusatznutzenbewertung hier dargestellt. Diese sollen die Ergebnisse aus RCT zu diesem Endpunkt zu stützen.

Bei keiner der eingeschlossenen retrospektiven Datenbankanalysen finden sich Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte (siehe Anhang 4-G). Aufgrund der generell guten Qualität der Studien (siehe Tabelle 4-42 und ISPOR-Liste zu Chang et al. in Anhang 4-H) und weil keine weiteren Faktoren vorliegen, die das Verzerrungspotenzial negativ beeinflussen, kann von validen Ergebnissen zu Blutdrucknormalisierung ausgegangen werden – trotz des generell höheren Verzerrungspotenzials für retrospektive Datenbankanalysen.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Blutdrucknormalisierung aus weiteren Untersuchungen

Studie	n	Ergebnisse
Chang et al. Fixe Kombination Freie Kombination	414 398	Nach ca. 3-monatiger Therapie Erreichen des Blutdruckziels häufiger unter fixer Kombination als unter freier Kombination (65,9 % unter Valsartan-fixe Kombination vs. 55,8 % unter ARB basierter freier Kombination). Raten der BD-Zielerreichung waren stets höher unter Valsartan-fixe Kombination als unter den freien Kombinationen (p = 0,01): 31,1 % vs. 28,9 % und 69,1 % vs. 59,2 % 3 Monate bzw. 6 Monate nach Initiierung der Therapie. Patienten unter Valsartan in fixer Kombination hatten eine höhere Wahrscheinlichkeit, das BD-Ziel zu erreichen (HR: 1,22; p=0,05).
Sicras Mainar et al. Fixe Kombination Freie Kombination	1.112 493	Optimale Blutdrucknormalisierung höher unter fixer Kombination als unter entsprechenden freien Kombinationen (48,9 % vs. 46,7 %; p<0,001).

In den Arbeiten, die Daten zur Blutdrucksenkung bzw. Blutdrucknormalisierung aufweisen, wurden statistisch signifikant stärkere Effekte unter fixen Kombinationen als unter den jeweiligen freien Kombinationen gezeigt.

Bei Sicras Mainar et al. fand sich zusätzlich im logistischen Regressionsmodell eine Assoziation zwischen hoher Compliance/Adhärenz und Blutdruckeinstellung: OR 2,5; 95 %-KI: 1,9-3,1; $p < 0,001$).

Tabelle 4-55: Ergebnisse für Blutdrucknormalisierung aus Meta-Analysen

Studie	Ergebnisse
Gupta et al.	Blutdruck (in 9 Studien mit $n=1.671$) war unter fixen Kombinationen im Vergleich zur entsprechenden freien Kombination nicht-signifikant niedriger (systolischer BD: -4,1 mmHg, 95 %-KI: -9,8 bis 1,5; $p=0,15$; diastolischer BD - 3.1 mmHg, 95 %-KI: -7,1 bis 0,9; $p=0,13$).

Auch Gupta et al. berichteten in ihrer Meta-Analyse eine stärkere Blutdrucksenkung unter fixen Kombinationen im Vergleich zu freien Kombinationen, die die statistische Signifikanz verfehlte. Es ist allerdings zu beachten, dass Daten zur Blutdrucksenkung nur von 1.671 Patienten vorlagen (d. h. 5 % aller Patienten in der Meta-Analyse), und aufgrund der Lage der Konfidenzintervalle für die systolische/diastolische Blutdrucksenkung (deutlicher Überhang bei negativen Werten, d. h. auf Seiten der Blutdrucksenkung) bereits bei etwas höheren Fallzahlen signifikante Effekte zu erwarten wären. In der Analyse fand sich Heterogenität aufgrund von Unterschieden im Studiendesign, aber kein Publikationsbias.

4.3.2.3.5 Kardiovaskuläre/zerebrovaskuläre Ereignisse in weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-56: Operationalisierung von kardiovaskulären/zerebrovaskulären Ereignissen aus weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Sicras Mainar et al.	Anteil der Patienten mit neuen kardio- und zerebrovaskulären Ereignissen.

Der Vollständigkeit halber werden Ergebnisse zu kardiovaskulären/zerebrovaskulären Ereignissen aus weiteren Untersuchungen, sofern sie erhoben wurden, aus den retrospektiven Studien zur Zusatznutzenbewertung hier dargestellt. Diese sollen die Ergebnisse aus RCT zu diesem Endpunkt zu stützen.

Bei keiner der eingeschlossenen retrospektiven Datenbankanalysen finden sich Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte (siehe Anhang 4-G). Aufgrund der generell guten Qualität der Studie (siehe Tabelle 4-42) und weil keine weiteren Faktoren vorliegen, die das Verzerrungspotenzial negativ beeinflussen, kann von validen Ergebnissen zu kardiovaskulären/zerebrovaskulären Ereignissen ausgegangen werden – trotz des generell höheren Verzerrungspotenzials für retrospektive Datenbankanalysen.

Tabelle 4-57: Ergebnisse für kardiovaskuläre/zerebrovaskuläre Ereignisse aus weiteren Untersuchungen

Studie	n	Ergebnisse
Sicras Mainar et al.		Kardio- und zerebrovaskuläre Ereignisse seltener unter fixer Kombination als unter freien Kombinationen
Fixe Kombination	1.112	
Freie Kombination	493	Inzidenz für Schlaganfall: 2,4 % versus 4,6 %; p=0.041 Inzidenz für Ischämische Herzerkrankung: 2,0 % versus 2,9 %; nicht signifikant

Nur in einer Studie wurden vaskuläre Ereignisse erfasst: Sicras Mainar et al. berichteten, dass unter fixen Kombinationen zerebrovaskuläre Ereignisse signifikant seltener auftraten als unter freien Kombinationen.

4.3.2.3.3.6 Sicherheitsrelevante Ereignisse – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-58: Operationalisierung von Sicherheitsrelevante Ereignisse

Studie	Operationalisierung
Yang et al.	Inzidenzrate für Hospitalisierungen und Besuche in Notaufnahmen
Gupta et al.	Inzidenz von Nebenwirkungen.

Der Vollständigkeit halber werden Ergebnisse zu sicherheitsrelevanten Ereignissen aus weiteren Untersuchungen, sofern sie erhoben wurden, aus den retrospektiven Studien zur Zusatznutzenbewertung hier dargestellt. Diese sollen die Ergebnisse aus RCT zu diesem Endpunkt zu stützen.

Bei keiner der eingeschlossenen retrospektiven Datenbankanalysen finden sich Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte (siehe Anhang 4-G). Aufgrund der generell guten Qualität der Studie (siehe Tabelle 4-42) und weil keine weiteren Faktoren vorliegen, die das Verzerrungspotenzial negativ beeinflussen, kann von validen Ergebnissen zu sicherheitsrelevanten Ereignissen ausgegangen werden – trotz des generell höheren Verzerrungspotenzials für retrospektive Datenbankanalysen.

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Sicherheitsrelevante Ereignisse aus weiteren Untersuchungen

Studie	n	Ergebnisse
Yang et al.		Hospitalisierungen unabhängig von der Ursache waren seltener unter fixen Kombinationen (adjustierte Inzidenzrate: 0,77; 95 %-KI 0,75-0,79).
Fixe Kombination	382.476	
Freie Kombination	197.375	Besuche in Notaufnahmen waren seltener unter fixen Kombinationen als unter freien Kombination: (adjustierte Inzidenzrate 0,87; 95 %-KI 0,86-0,89)

Yang et al. berichteten zwei verschiedene Endpunkte zur Darstellung sicherheitsrelevanter Ereignisse. Unter fixen Kombinationen traten sowohl Hospitalisierungen als auch Einweisungen in die Notaufnahme signifikant seltener auf, als unter den freien Kombinationen.

Tabelle 4-60: Ergebnisse für Sicherheitsrelevante Ereignisse aus Meta-Analysen

Studie	Ergebnisse
Gupta et al.	Nebenwirkungen (5 prospektive Studien mit n=1.775 ^a): unterschieden sich nicht in der Häufigkeit zwischen fixen Kombinationen und den entsprechenden freien Kombinationen (OR: 0,80; 95 %-KI: 0,58 - 1,11; p= 0,19).
a: Patienten mit Hypertension	

In die Meta-Analyse von Gupta et al. wurden 5 Studien eingeschlossen; es fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den fixen und freien Kombinationen hinsichtlich der Inzidenz von Nebenwirkungen.

4.3.2.3.7 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.5.

Es liegen keine Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen vor.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Es liegen zwei publizierte Meta-Analysen zur Fragestellung vor, die ebenfalls in die Bewertung eingeschlossen wurden (4;5). Gupta et al. (2010) schlossen im Gegensatz zu unserer Recherche auch alte Studien ein (ab 1979); allerdings wurden 94 % der Patienten in der Meta-Analyse (30.295 von 32.331 Patienten) auch in der von uns vorgelegten Literaturrecherche erfasst und in diesem Dossier berichtet (Brixner et al., 2008 (6), Dezii Datensatz 1+2 2000 (7), Taylor & Shoheiber 2003 (8), Gerbino & Shoheiber 2007 (9), Dickson & Plauschinat, Am J Cardiovasc Drugs 2008 (10)). Die Meta-Analyse der Arbeitsgruppe um Messerli (4) umfasst mehrere Indikationsgebiete, sie berichtet 4 Studien zur Hypertonie. Von diesen 4 Studien sind 3 von unserer Literaturrecherche erfasst (Taylor & Shoheiber 2003 (8), Dezii Datensatz 1+2 2000 (7)), nicht aber der unpublizierte NDC Datensatz aus dem Jahr 2003. Insgesamt wurden 56 % der Patienten (9.674 von 17.175) aus der Meta-Analyse von Bangalore auch von unserer Literaturrecherche erfasst.

Die Meta-Analysen von Gupta und Bangalore überschneiden sich hinsichtlich der Studien von Taylor 2003, Dezii mit 2 verschiedenen Datensätzen 2000 (insgesamt 3.942 Patienten).

In der Zusammenschau bestätigen die beiden Meta-Analysen (Gupta et al. und Bangalore et al.) die genannten Vorteile der Fixdosiskombination: Signifikante Unterschiede zeigten sich im Hinblick auf die Compliance mit einer Verbesserung um 21 % (OR: 1,21; 95 %-KI: 1,03-1,43; p= 0,02 (Gupta et al.), bzw. um 24 % (RR: 0,76; 95 %-KI: 0,71 – 0,81; p<0,0001 (Bangalore et al.)). Hinsichtlich der Persistenz fand sich ein deutlicher, allerdings statistisch nicht signifikanter Unterschied zugunsten der fixen Kombination mit einer numerischen Verbesserung um 54 % (OR: 1,54; 95 %-KI: 0,95 bis 2,49; p=0,08 (Gupta et al., 2010)). Der Blutdruck war unter den fixen Kombinationen im Vergleich zu den entsprechenden freien Kombinationen nicht-signifikant niedriger (SBD-Senkung um -4,1 mmHg, 95 %-KI: -9,8 bis 1,5; p=0,15; DBD-Senkung um -3,1 mmHg, 95 %-KI: -7,1 bis 0,9; p=0,13. In den 2 retrospektiven Datenbankanalysen, die Blutdrucknormalisierung als Endpunkt verwendeten, zeigte sich hingegen ein konsistenter Effekt der signifikant höheren Kontrolle unter der fixen im Vergleich zur freien Antihypertensiva-Kombination (siehe Tabelle 4-54).

Bezüglich der Häufigkeit von Nebenwirkungen zeigte sich eine nicht-signifikante 20%ige Reduktion unter den Fixkombinationen (OR: 0,80; 95 %-KI: 0,58-1,11; p= 0,19) (Gupta et al.).

Eine deutliche Limitation der vorliegenden Meta-Analyse von Gupta et al. besteht darin, dass auch Studien eingeschlossen wurden, in denen fixe und freie Kombinationen von nicht exakt den gleichen Wirkstoffen verglichen wurden. Die in der bibliographischen Literaturrecherche identifizierten retrospektiven Datenbankanalysen erfüllen hingegen alle dieses Kriterium. Somit sind vor allem die Ergebnisse aus den einzelnen Arbeiten als übertragbar auf den Vergleich Rasilamlo versus Aliskiren und Amlodipin (zweckmäßige Vergleichstherapie) zu betrachten.

Die 15 publizierten Arbeiten ergeben ein einheitliches Bild und belegen, dass die Compliance/ Adhärenz wie auch die Persistenz unter fixen Wirkstoffkombinationen verbessert sind. Einige Studien berichten zudem unter fixen Kombinationen eine bessere

Blutdrucksenkung bzw. signifikant höhere Raten der Zielwerterreichung im Vergleich zur jeweiligen freien Kombination. Des Weiteren war die Therapie mit fixen Kombinationen in einigen Studien mit verringerten Kosten verbunden. In einzelnen Studien wurden weitere Endpunkte berichtet: So fand sich in einer Studie unter fixen Kombinationen eine reduzierte Zahl von zerebrovaskulären Ereignissen, in einer weiteren Studie eine verringerte Zahl von Einweisungen in die Notaufnahme. In einer Studie konnte zudem eine Assoziation zwischen hoher Compliance/Adhärenz und Blutdruckeinstellung nachgewiesen werden.

Kosten wurden in den Meta-Analysen nicht betrachtet, sind aber in 6 von 7 Studien unter der fixen Kombination niedriger als unter der freien Kombination.

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.

Tabelle 4-61: Studiendesign, Evidenzstufe, Qualität, Validität der Endpunkte in den vorgelegten Studien für Nachweis des Nutzens bzw. Zusatznutzens

Studie	Studiendesign	Evidenzstufe	Studienqualität	Validität der Endpunkte
Nutzen				
SPA100A2303 SPA100A2304 SPA100A2306 SPA100A2307 SPP100A2305	RCT, doppelblind, kontrolliert, parallel	Ib	Sehr gut	Messung des arteriellen Blutdrucks (systolisch und diastolisch) mit validiertem Messgerät. Dieser Surrogatendpunkt ist Goldstandard in klinischen Prüfungen zur Beurteilung der Wirksamkeit von Antihypertensiva.
SPA100A2305 SPA100AUS01	RCT, doppelblind, (placebo)-kontrolliert, parallel	Ib	Sehr gut	Messung des arteriellen Blutdrucks (systolisch und diastolisch) mit validiertem Messgerät. Dieser Surrogatendpunkt ist Goldstandard in klinischen Prüfungen zur Beurteilung der Wirksamkeit von Antihypertensiva. Zusätzlich Messung des Blutdrucks über 24 Stunden (ABDM) mit validierten Messgeräten. Diese Messung ist Grundlage für den Beleg der Wirksamkeit über das gesamte Dosisintervall (1x tägliche Gabe)
Zusatznutzen^c				
Brixner et al.	Retrospektive Kohorte (Datenbankanalyse) ^a	III	Sehr gut	Medication Possession Ratio (MPR) als bestes Maß für Compliance in retrospektiven Studien. ^b
Zeng et al.	Retrospektive Kohorte (Datenbankanalyse) ^a	III	Sehr gut	Persistenz als Rate der Tage, für die Medikation aus Verschreibungen vorliegt (Proportion of days covered)
Dickson & Plauschinat American Journal of Cardiovascular Drugs	Retrospektive Kohorte (Datenbankanalyse) ^a	III	Sehr gut	MPR als bestes Maß für Compliance in retrospektiven Studien. ^b
Dickson & Plauschinat Ethnicity & Disease	Retrospektive Kohorte (Datenbankanalyse) ^a	III	Sehr gut	MPR als bestes Maß für Compliance in retrospektiven Studien. ^b
Hess et al.	Retrospektive Kohorte (Datenbankanalyse) ^a	III	Sehr gut	MPR als bestes Maß für Compliance in retrospektiven Studien. ^b

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

Studie	Studiendesign	Evidenzstufe	Studienqualität	Validität der Endpunkte
Yang et al.	Retrospektive Kohorte (Datenbankanalyse) ^a	III	Gut	Medication Possession Ratio (MPR) als bestes Maß für Compliance in retrospektiven Studien. ^b
Chang et al.	Retrospektive Kohorte (Datenbankanalyse) ^a	III	Gut	Erreichen der Blutdruckzielwerte als etablierter Surrogatendpunkt
Corrao et al.	Retrospektive Kohorte (Datenbankanalyse) ^a	III	Gut	Persistenz: Abbruchraten über 2 Methoden zur Erfassung der Exposition (a. Verhältnis der ausgegebenen Menge des Medikaments zur Defined Daily Dose; b. Verhältnis der ausgegebenen Menge zur verschriebenen Menge nach Arztangabe); somit valider Ansatz
Sicras Mainar et al.	Retrospektive Kohorte (Datenbankanalyse) ^a	III	Gut	Compliance/Adhärenz: Verhältnis der ausgegebenen Menge zur verschriebenen Menge nach Arztangabe; somit valider Ansatz. Zusätzlich Angaben zum Blutdruck aus Akte (etablierter Surrogatparameter)
Shaya et al.	Retrospektive Kohorte (Datenbankanalyse) ^a	III	Gut	Medication Possession Ratio (MPR) als bestes Maß für Compliance in retrospektiven Studien. ^b
Gerbino & Shoheiber	Retrospektive Kohorte (Datenbankanalyse) ^a	III	Gut	MPR als bestes Maß für Compliance in retrospektiven Studien. ^b
Taylor & Shoheiber	Retrospektive Kohorte (Datenbankanalyse) ^a	III	Gut	MPR als bestes Maß für Compliance in retrospektiven Studien. ^b
Dezii (Datensatz 1)	Retrospektive Kohorte (Datenbankanalyse) ^a	III	Moderat	Persistenz: erneute Verschreibung des Medikaments binnen 1 Jahres: beschränkte Validität dieses Endpunkts

Studie	Studiendesign	Evidenzstufe	Studienqualität	Validität der Endpunkte
Dezii (Datensatz 2)	Retrospektive Kohorte (Datenbankanalyse) ^a	III	Moderat	Persistenz: erneute Verschreibung des Medikaments binnen 1 Jahres: beschränkte Validität dieses Endpunkts
Bangalore et al.	Meta-Analyse über retrospektive Datenbankanalysen	IIIa	Sehr gut	siehe Anhang 4-I
Gupta et al.	Meta-Analyse über retrospektive Datenbankanalysen	IIIa	Sehr gut	siehe Anhang 4-I

a: Laut Halpern et al. sind retrospektive Kohortenanalysen der adäquate Studientyp zur Untersuchung von Compliance/Adhärenz (1).
b: Siehe Veröffentlichung zur ISPOR-Checkliste (2).
c: Bewertung der Studienqualität anhand ISPOR (retrospektive Datenbankanalysen, siehe Anhang 4-H, bzw. anhand PRISMA (Meta-Analysen, siehe Anhang 4-I).

Bewertung des Nutzens

Patientenpopulation: Für die Bewertung des Nutzens wurden „typische“ Studienteilnehmer mit essenzieller Hypertonie berichtet und nach Alter, Geschlecht, Dauer der Hypertonie, Einschlussblutdruck (Baseline) und bestehendem Diabetes mellitus charakterisiert. Hierbei wurde ein relativ hoher Anteil von Diabetikern eingeschlossen; diese Komorbidität kennzeichnet Patienten mit besonders hohem kardiovaskulärem Risiko, bei denen eine Blutdrucknormalisierung schwieriger zu erreichen ist als bei Nichtdiabetikern (66).

Intervention: In allen Studien wurde in einem Behandlungsarm Rasilamlo in einer der nun zugelassenen Dosierungen (150/5, 150/10, 300/5 sowie 300/10 mg) verwendet.

Kontrolle: Der Placeboeffekt wurde in der Studie SPA100A2305 erfasst, der Vergleich mit den Einzelkomponenten bzw. weiteren aktiven Kontrollen wurde in den anderen Studien vorgenommen.

Datenherkunft: Alle Studien sind Zulassungsstudien und von hoher Qualität.

Verwendete Methodik: Die Zulassungsstudien entsprechen in vollem Umfang den Vorgaben der Zulassungsbehörden, unter anderem den „ICH Principles for Clinical Evaluation of New Antihypertensive Drugs“ (67). Die Empfehlungen der EMA für die klinische Prüfung von fixen Kombinationen wurden berücksichtigt (68). Für die Bewertung des Nutzens wird primär die Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks berichtet. Die Relevanz dieses Surrogatendpunkts und seine Assoziation mit klinischen Outcomes (vor allem Herzinfarkt und Schlaganfall) wurden in einer Vielzahl von epidemiologischen Studien belegt (69). Der Verlauf des Blutdrucks im 24-Stunden-Profil (ABDM, Blutdruck-Langzeitmessung) ist ein

von den Zulassungsbehörden anerkannter Endpunkt zur Erfassung der Langzeitwirkung eines Antihypertensivums (67).

Ergebnisse: Da die Studien hinsichtlich der Methodik hoch standardisiert sind (Patientenpopulation, Design, Messmethodik, Endpunkte, statistische Auswertung), können die Ergebnisse in den Kategorien Blutdrucksenkung und Normalisierungsraten miteinander verglichen werden.

Untersuchungen zur Robustheit: Die Ergebnisse zu Rasilamlo sind über verschiedene Studien hinweg vergleichbar. Sie werden durch die Ergebnisse der Subgruppenanalysen bestätigt, da auch in den Analysen nach Alter, Geschlecht, ethnischer Gruppe und Adipositas sowie nach Ausschluss von extremen SBD-Werten konsistente Ergebnisse gefunden wurden.

Untersuchungen zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den klinischen Alltag werden erst nach der Zulassung durchgeführt werden (Register, Phase-IV-Studien, Phase-III-Studien mit Anwendungsalgorithmen analog des klinischen Alltags).

Bewertung des Zusatznutzens

Patientenpopulation: In den durch die Literaturrecherche gefundenen Studien wurden fast ausschließlich Datenbankanalysen berichtet. Es handelt sich also um Patienten mit essenzieller Hypertonie, die unter den Bedingungen der täglichen Praxis behandelt wurden, ohne Ausschlüsse hinsichtlich Komorbiditäten und Begleitmedikation.

Intervention: Alle Studien berichten die Intervention mit fixen Kombinationen verglichen mit den jeweiligen freien Kombinationen. Somit sind die Interventionen von hoher Relevanz für die Betrachtung des Zusatznutzens im Rahmen dieses Dossiers.

Kontrolle: Die Daten sind retrospektiv erhoben. In der Meta-Analyse von Gupta et al. wurden auch ältere, prospektive Studien eingeschlossen. Die Vergleiche wurden mit aktiven Kontrollen (freie Kombinationen) durchgeführt.

Datenherkunft: Die Daten stammen aus veröffentlichten Studien, sie sind überwiegend aktuell und ausschließlich in begutachteten Fachzeitschriften publiziert.

Methodik: Die Methodik ist adäquat. Blutdruckmessung ist eine Standardmethode, sofern Daten zur Compliance/Adhärenz berichtet wurden, handelt es sich um anerkannte Methoden wie der Berechnung der Medication Possession Ratio.

Entsprechende Ergebnisse: Die Ergebnisse der Studien sind sehr konsistent und bestätigen den Zusatznutzen der jeweiligen fixen Kombinationen.

Untersuchungen zur Übertragbarkeit: Verschreibungsdaten aus retrospektiven Analysen sind leichter als Daten aus RCT auf den klinischen Alltag übertragbar.

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. 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.

Unter Berücksichtigung des Therapiehinweises für Aliskiren und des Zulassungsstatus ergibt sich für die fixe Kombination Rasilamlo ein bezüglich der Patientenpopulation eingeschränktes Anwendungsgebiet (siehe Abschnitt 3.1.2). Die anderen auf dem Markt befindlichen fixen Antihypertensiva-Kombinationen können im Therapiealgorithmus bereits im zweiten Therapieschritt (second line) eingesetzt werden. Rasilamlo weist also im Hinblick auf die Einschränkung seines Anwendungsgebiets und den Therapiehinweis einen Sonderstatus auf, den es mit keinem anderen Kombinationspräparat teilt.

Somit leitet sich der medizinische Zusatznutzen aus dem Vergleich zwischen Rasilamlo als fixe Wirkstoffkombination im Vergleich zu den gleichen Komponenten in freier Kombination ab. Derzeit liegt noch keine Studie zu dieser Fragestellung vor. Deshalb wurden im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche aktuelle Studien (ab 1995) identifiziert, die in der Indikation essenzielle Hypertonie fixe Wirkstoffkombinationen mit den entsprechenden freien Kombinationen verglichen.

Die 15 publizierten Studien sind mit Ausnahme zweier Studien allesamt retrospektive Kohortenstudien (Datenbankanalysen) mit bis zu 580.000 Patienten unter verschiedenen Wirkstoff-

kombinationen. Die Studien ergeben ein einheitliches Bild und belegen, dass die Compliance/Adhärenz (z. T. auch Persistenz) unter fixen Wirkstoffkombinationen deutlich (und statistisch signifikant) verbessert wird. Einzelne Studien berichten zudem unter fixen Kombinationen eine bessere Blutdrucksenkung bzw. höhere Raten der Zielwerterreichung, eine verringerte Zahl von Hospitalisierungen und niedrigere Behandlungskosten bei gleichbleibender Verträglichkeit und Sicherheit. In einer Studie konnte zusätzlich eine Assoziation zwischen hoher Compliance/Adhärenz und Blutdruckeinstellung nachgewiesen werden.

Zwei Meta-Analysen (Gupta et al. und Bangalore et al.) wurden bereits zu der Fragestellung veröffentlicht; sie schließen 94 % der Patienten (Gupta) bzw. 56 % (Bangalore) aus den Studien der Literaturübersicht ein. Die Meta-Analysen bestätigen die genannten Vorteile der fixen Kombination. Aufgrund der Aktualität und Vollständigkeit der Meta-Analysen wurde von der Durchführung einer weiteren Meta-Analyse der Kohortenstudien durch Novartis abgesehen.

Aus dem Produktprofil von Rasilamlo aus den Zulassungsstudien sowie dem vorhandenen Studienpool lässt sich ein **beträchtlicher Zusatznutzen** dieser fixen Kombination gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (freie Kombination von Aliskiren und Amlodipin) ableiten. Entsprechend der Definition der AM-NutzenV wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens erreicht. Aus der zu erwartenden Verbesserung der Compliance/Adhärenz unter Rasilamlo gegenüber der freien Kombination um etwa 21-24 % (Ergebnisse der beiden Meta-Analysen) können die Patienten deutliche Vorteile ziehen: In der Langzeittherapie ist durch die erhöhte Compliance/Adhärenz und die dadurch bewirkte dauerhafte Blutdrucksenkung eine Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen zu erwarten ((11), siehe auch Abbildung 5 und Abbildung 6). Zudem lassen sich durch die Kombinationstherapie die Kosten für das Gesundheitswesen verringern.

Aufgrund der Evidenzstufe und Qualität der vorliegenden Untersuchungen zur Compliance/Adhärenz und Persistenz (siehe Tabelle 4-61) einschließlich der in die Bewertung einbezogenen Meta-Analysen, kann der beträchtliche patientenrelevante Zusatznutzen der fixen Kombination Rasilamlo und Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, der freien Kombination aus Aliskiren und Amlodipin, als gesichert angesehen werden.

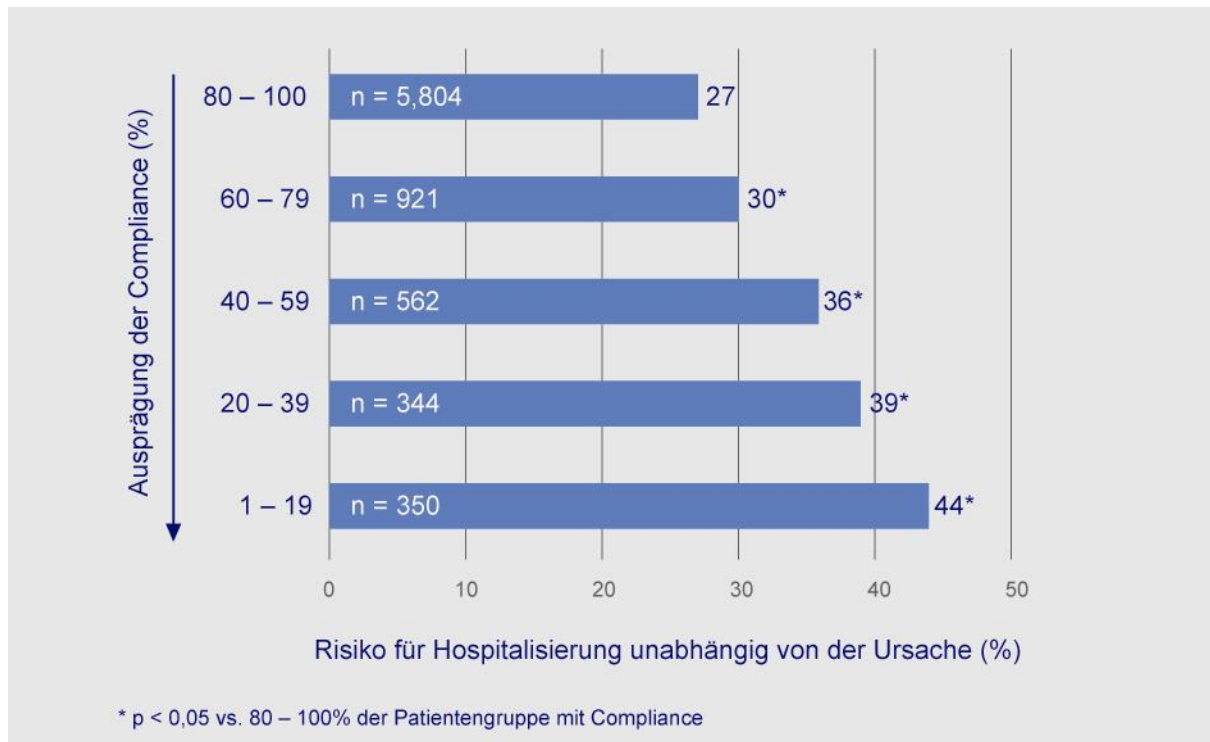


Abbildung 5: Assoziation einer besseren Compliance bei Antihypertensiva mit vermindertem Hospitalisierungsrisiko

Quelle: Sokol et al. (70) berichteten eine retrospektive Analyse einer populationsbasierten Kohorte von 137.277 Patienten. Das Risiko für eine Hospitalisierung jeglicher Ursache war bei hoher Compliance/Adhärenz im Vergleich zu schlechter Compliance deutlich vermindert. Abbildung modifiziert.

Compliance Grenzwert	Sterblichkeit (OR [95% CI])	Hospitalisierung (OR [95% CI])
<50%	2,16 (1,46-2,80)	2,02 (1,46-2,80)
<60%	2,07 (1,42-3,02)	1,56 (1,23-1,99)
<70%	2,09 (1,56-2,81)	1,62 (1,35-1,94)
<80%	1,58 (1,22-2,05)	1,44 (1,24-1,67)
<90%	1,57 (1,25-1,98)	1,45 (1,27-1,65)
<100%	1,34 (1,07-1,68)	1,38 (1,23-1,56)

Abbildung 6: Assoziation zwischen Compliance und Outcomes bei hypertensiven Patienten mit Diabetes mellitus

Quelle: Abbildung modifiziert (Ho et al., 2006 (71))

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 4-62: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit essenzieller Hypertonie gemäß zugelassener Indikation und Therapiehinweis für Aliskiren ^a	beträchtlich Verbesserung der Compliance/Adhärenz um ca. 21-24 %
a: siehe Modul 2, Tabelle 2-3	

Da die Subgruppenanalysen in den Rasilamlo-Studien einen konsistenten Effekt hinsichtlich der Blutdrucksenkung bzw. Blutdrucknormalisierung ergaben, kann ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen für alle Patienten erwartet werden, die eine Kombinationstherapie mit Rasilamlo erhalten.

4.4.4 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden (Abschnitt 4.3), solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt.

Für diese Arzneimittel sind Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, im vorliegenden Abschnitt einzureichen. Dabei soll zunächst das Ausmaß des Zusatznutzens (in der Definition gemäß AM-NutzenV) begründet beschrieben werden. Unter Berücksichtigung des Ausmaßes des Zusatznutzens sollen Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, benannt werden. Weitere Abschnitte von Modul 4 können dabei nach Bedarf bearbeitet werden.

Beschreiben Sie begründet das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung der Kategorisierung gemäß AM-NutzenV. Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum

Zusatznutzen nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. Verweisen Sie, wo notwendig, auf weitere Abschnitte von Modul 4.

Nicht zutreffend.

Geben Sie auf Basis des Ausmaßes des Zusatznutzens 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 4-63: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
(entfällt)	(entfällt)

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 nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nichtrandomisierte 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.

Bewertung des Zusatznutzens

Eine bekannte Limitation randomisierter Studien besteht darin, dass die Patienten selektiert sind (hinsichtlich Komorbiditäten und Komedikationen, die wesentlichen Einfluss auf die Compliance haben). Sie sind oftmals nicht repräsentativ für die Versorgungssituation in der

täglichen Praxis. Zudem werden in den RCT routinemäßig Maßnahmen zur Optimierung der Compliance eingesetzt (Ausschluss von Non-Compliance/Adhärenz Patienten, regelmäßige Visiten, Informationsgespräche, pill count etc.), was die Ergebnisse verzerrt.

Studien zur Compliance/Adhärenz und zu den damit assoziierten klinischen Outcomes können also nur unter Praxisbedingungen nach der Zulassung durchgeführt werden. Die International Society of Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) Medication Compliance and Persistence Special Interest Group erstellte eine Anleitung, wie retrospektive Datenbankstudien systematisch geplant und ausgewertet werden sollten (2;18). Solche retrospektiven Analysen sind prinzipiell für diese Fragestellung den prospektiven Erhebungen vorzuziehen, wie Halpern et al. eingehend darlegten (1).

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.

Bewertung des Nutzens

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit der fixen Kombination Rasilamlo wurde in umfangreichen Zulassungsstudien dokumentiert. Eine Morbiditäts- und Mortalitätsstudie, in der nach Behandlung mit Rasilamlo stratifiziert wurde, wird bis zum Jahr 2017 durchgeführt (SPP100G2301).

Bewertung des Zusatznutzens

Studien zur Compliance/Adhärenz und zu den damit assoziierten klinischen Outcomes können nur außerhalb klinischer Studien, unter Bedingungen der täglichen Praxis nach der Zulassung durchgeführt werden. Neben Analysen von Datenbanken verschiedenen Typs (Verschreibungen ohne Diagnosen; Verschreibungen mit Diagnosen; Verschreibungen mit Diagnosen und klinischen Daten einschließlich Blutdruckwerte) können zu Rasilamlo Kohortenstudien initiiert werden, die auch Daten zu Morbidität und Mortalität hinsichtlich des Vergleichs von freier zur fixen Kombination liefern. Aufgrund des eingeschränkten Anwendungsgebietes von Rasilamlo (mit relativ niedrigen Patientenzahlen) und des längeren Beobachtungszeitraums können entsprechende Daten nicht kurzfristig vorgelegt werden.

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 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁵) 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 2006¹⁶) 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.

¹³ Burzykowski T (Ed.: The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁴ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

¹⁵ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

¹⁶ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

Sowohl zur Bewertung des Nutzens als auch zur Bewertung des Zusatznutzens von Rasilamlo wurde „Blutdrucksenkung“ als Surrogatendpunkt verwendet. Dieser Endpunkt stellt im betrachteten Kontext einen validen Surrogatendpunkt dar und lässt indirekt Aussagen zu den patientenrelevanten Endpunkten Morbidität (d. h. die Inzidenz von Schlaganfall und koronarer Herzerkrankung) und Mortalität zu. Dies konnte in einer Meta-Analyse mit 147 RCT gezeigt werden (Validierungsstudie): Law et al. zeigten in ihrer systematischen Meta-Analyse¹⁷ mit 147 RCT an 464.000 Patienten signifikante Effekte der eingeschlossenen Blutdrucksenker gegenüber Placebo hinsichtlich der Reduktion des relativen Risikos für koronare Herzerkrankung (RR: 0,78 [0,73; 0,83]) und Schlaganfall (RR: 0,59 [0,52; 0,67]) (69). Die Relevanz des Surrogatendpunkts „Blutdrucksenkung“ und seine Assoziation mit klinischen Outcomes (Herzinfarkt und Schlaganfall) wurden zudem in einer Vielzahl von epidemiologischen Studien belegt (69): Eine Meta-Analyse aus Kohortenstudien mit insgesamt 958.000 Patienten ergab unter antihypertensiver Behandlung ein reduziertes relatives Risiko gegenüber Placebo für das Auftreten von koronarer Herzerkrankung (RR: 0,75 [95 %-KI: 0,73; 0,77]) und Schlaganfall (RR: 0,64 [95 %-KI: 0,62; 0,66]).

Auch Desai et al. zufolge ist der Surrogatendpunkt „Blutdrucksenkung“ als einer der wenigen etablierten Surrogatendpunkte zu betrachten. Diese Aussage stützt sich auf ihre Überblicksarbeit von 2006, in der sie anhand 14 eingeschlossener placebo- und aktiv-kontrollierter Studien mit Populationen bis zu über 10.000 Patienten mit Bluthochdruck (DBD ≥ 90 mmHg und SBD ≥ 160 mmHg [niedrigster Cut-off-Wert der eingeschlossenen Studien]) einen Zusammenhang zwischen Senkung des Blutdrucks und Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse zeigen konnten (11). Die Guidance des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der European Medicines Agency (EMA) 2004 legt dar, dass die Blutdrucksenkung als primärer Endpunkt für Zulassungsstudien ausreichend sei und die Blutdrucksenkung per se als Surrogatparameter anerkannt werde (13).

Der Verlauf des Blutdrucks im 24-Stunden-Profil (ABDM, Blutdruck-Langzeitmessung) ist ein von den Zulassungsbehörden anerkannter Endpunkt zur Erfassung der Langzeitwirkung eines Antihypertensivums (67).

Somit lassen auch die in die Bewertung einbezogenen Zulassungsstudien von Rasilamlo bzw. retrospektiven Datenbankanalysen mit Surrogatendpunkt „Blutdrucksenkung“ Aussagen über die Verminderung der Mortalität und Morbidität unter Behandlung mit Rasilamlo zu.

¹⁷ Suchbegriffe der Literaturrecherche für die Meta-Analyse waren: „anti-hypertensive agents“, „hypertension“, „diuretics, thiazide“, „adrenergic beta-agonists“, „angiotensin-converting enzyme inhibitors“, „receptors, angiotensin/ antagonist & inhibitors“, „tetrazoles“, „calcium channel blockers“, „vasodilator agents“ sowie die Namen der Blutdrucksenker, die in der British National Formulary gelistet waren. Studien mit Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz wurden ausgeschlossen. Auch Studien, in denen weniger als 5 Ereignisse von koronarer Herzerkrankung und Schlaganfall auftraten sowie Studien mit einer Behandlungsdauer unter 6 Monaten, wurden aus der Analyse ausgeschlossen.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Datenquellen auf.

Bewertung des Nutzens – RCT:

SPA100A2303 – Studienbericht, Registereinträge (34;35;47)
SPA100A2304 – Studienbericht, Registereinträge (36;37;48)
SPA100A2305 – Studienbericht, Registereinträge (32;33;46)
SPA100A2306 – Studienbericht, Registereinträge (38;39;49)
SPA100A2307 – Studienbericht, Registereinträge, Publikation (29;40;41;50)
SPA100AUS01 – Studienbericht, Registereinträge, Publikation (31;42;43;51)
SPP100A2305 – Studienbericht, Registereinträge, Publikation (30;44;45;52)

Bewertung des Zusatznutzens – Retrospektive Datenbankanalysen:

Brixner et al., CMRO, 2008 (6)
Chang et al., CMRO, 2010 (60)
Corrao et al., J Hyperten, 2010 (61)
Dezii, Manag Care, 2000 (2 Datensätze) (7)
Dickson & Plauschinat, Am J Cardiovasc Drugs, 2008 (10)
Dickson & Plauschinat, E&D, 2008 (64)
Gerbino & Shoheiber, Am J Health-Syst Pharm, 2007 (9)
Hess et al., P&T, 2008 (65)
Shaya et al., J Natl Med Assoc, 2009 (63)
Sicras Mainar et al., Med Clin, 2011 (62)
Taylor & Shoheiber, CHF, 2003 (8)
Yang et al., CMRO, 2010 (59)
Zeng et al., CMRO, 2010 (58)

Bewertung des Zusatznutzens – Meta-Analysen:

Bangalore et al., Am J Med, 2007 (4)
Gupta et al., Hypertension, 2010 (5)

4.7 Referenzliste

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie in Modul 4 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

- (1) Halpern MT, Khan ZM, Schmier JK, Burnier M, Caro JJ, Cramer J, et al. Recommendations for evaluating compliance and persistence with hypertension therapy using retrospective data. *Hypertension* 2006;47(6):1039-48.
- (2) Peterson AM, Nau DP, Cramer JA, Benner J, Gwady-Sridhar F, Nichol M. A checklist for medication compliance and persistence studies using retrospective databases. *Value Health* 2007;10(1):3-12.
- (3) Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med* 2009 Aug 18;151(4):264-9, W64.
- (4) Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med* 2007;120(8):713-9.
- (5) Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension* 2010;55(2):399-407.
- (6) Brixner DI, Jackson KC, Sheng X, Nelson RE, Keskinaslan A. Assessment of adherence, persistence, and costs among valsartan and hydrochlorothiazide retrospective cohorts in free-and fixed-dose combinations. *Curr Med Res Opin* 2008;24(9):2597-607.
- (7) Dezii CM. A retrospective study of persistence with single-pill combination therapy vs. concurrent two-pill therapy in patients with hypertension. *Manag Care* 2000;9(9 Suppl):2-6.
- (8) Taylor AA, Shoheiber O. Adherence to antihypertensive therapy with fixed-dose amlodipine besylate/benazepril HCl versus comparable component-based therapy. *Congest Heart Fail* 2003;9(6):324-32.
- (9) Gerbino PP, Shoheiber O. Adherence patterns among patients treated with fixed-dose combination versus single antihypertensive agents. *Am J Health-Syst Pharm* 2007;64:1279-83.
- (10) Dickson M, Plauschinat CA. Compliance with antihypertensive therapy in the elderly: a comparison of fixed-dose combination amlodipine/benazepril versus component-based free-combination therapy. *Am J Cardiovasc Drugs* 2008;8(1):45-50.
- (11) Desai M, Stockbridge N, Temple R. Blood pressure as an example of a biomarker that functions as a surrogate. *AAPS J* 2006;8(1):E146-E152.
- (12) European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products. CHMP/EWP/240/95 Rev. 1. London, 19. Februar 2009. [last updated 2009] Available from:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003686.pdf (aufgerufen am 24. Februar 2011).

- (13) European Medicines Agency. Committee for Proprietary Medicinal Products. Note for Guidance on clinical investigation of medicinal the treatment of hypertension, CPMP/EWP/238/95 Rev. 2. 23. June 2004. [last updated 2004] Available from: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/023895en.pdf> (aufgerufen am 24. Februar 2011).
- (14) American Society of Hypertension. Recommendations for routine blood pressure measurement by indirect cuff sphygmomanometry. *Am J Hypertens* 1992;5(4 Pt 1):207-9.
- (15) O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mancia G, Mengden T, et al. Practice guidelines of the European Society of Hypertension for clinic, ambulatory and self blood pressure measurement. *J Hypertens* 2005;23(4):697-701.
- (16) Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, et al. Recommendations for Blood Pressure Measurement in Humans and Experimental Animals: Part 1: Blood Pressure Measurement in Humans: A Statement for Professionals From the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Hypertension* 2005;45(1):142-61.
- (17) IQWiG. Vergleichende Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffgruppen als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie (A05-09). Abschlussbericht vom 15.07.2009. [last updated 2009] Available from: https://www.iqwig.de/download/A05-09_Abschlussbericht_Antihypertensive_Wirkstoffgruppen_als_Therapie_der_ersten_Wahl.pdf (aufgerufen am 31. Januar 2011).
- (18) Motheral B, Brooks J, Clark MA, Crown WH, Davey P, Hutchins D, et al. A checklist for retrospective database studies--report of the ISPOR Task Force on Retrospective Databases. *Value Health* 2003;6(2):90-7.
- (19) Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003;326(7404):1427.
- (20) Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007;28(12):1462-536.
- (21) Pickering TG, Shimbo D, Haas D. Ambulatory blood-pressure monitoring. *N Engl J Med* 2006;354(22):2368-74.
- (22) Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007;25(9):1751-62.

- (23) Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health* 2008;11(1):44-7.
- (24) Vrijens B, Vincze G, Kristanto P, Urquhart J, Burnier M. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *BMJ* 2008;336(7653):1114-7.
- (25) Osterberg LG, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005;353(5):487-97.
- (26) World Health Org. Adherence to long-term therapies: Evidence for action. Genf, 2003. [last updated 2003] Available from: http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_full_report.pdf (aufgerufen am 25. März 2011).
- (27) Christensen A, Osterberg LG, Hansen EH. Electronic monitoring of patient adherence to oral antihypertensive medical treatment: a systematic review. *J Hypertens* 2009;27(8):1540-51.
- (28) Fogari R, Zoppi A, Mugellini A, Maffioli P, Lazzari P, Monti C, et al. Effect of aliskiren addition to amlodipine on ankle edema in hypertensive patients: a three-way crossover study. *Expert Opin Pharmacother* 2011 Jun;12(9):1351-8.
- (29) Brown MJ, McInnes GT, Papst CC, Zhang J, Macdonald TM. Aliskiren and the calcium channel blocker amlodipine combination as an initial treatment strategy for hypertension control (ACCELERATE): a randomised, parallel-group trial. *Lancet* 2011;377(9762):312-20.
- (30) Drummond W, Munger MA, Rafique EM, Maboudian M, Khan M, Keefe DL. Antihypertensive efficacy of the oral direct renin inhibitor aliskiren as add-on therapy in patients not responding to amlodipine monotherapy. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007 Oct;9(10):742-50.
- (31) Black HR, Weinberger MH, Purkayastha D, Lee J, Sridharan K, Israel M, et al. Comparative efficacy and safety of combination aliskiren/amlodipine and amlodipine monotherapy in African Americans with stage 2 hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011 Aug;13(8):571-81.
- (32) Novartis. Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Aliskiren Alone and in Combination With Amlodipine in Essential Hypertension - SPA100A2305. [last updated 2011] Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00739973?term=NCT00739973&rank=1> (aufgerufen am 27. September 2011).
- (33) Novartis. Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Aliskiren Alone and in Combination With Amlodipine in Essential Hypertension - SPA100A2305. [last updated 2011] Available from:

- <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00739973> (aufgerufen am 27. September 2011).
- (34) Novartis. Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Combination Aliskiren/Amlodipine in Patients Not Adequately Responding to Aliskiren Alone - SPA100A2303. [last updated 2011] Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00777946?term=NCT00777946&rank=1> (aufgerufen am 27. September 2011).
- (35) Novartis. Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Combination Aliskiren/Amlodipine in Patients Not Adequately Responding to Aliskiren Alone - SPA100A2303. [last updated 2010] Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00777946> (aufgerufen am 27. September 2011).
- (36) Novartis. Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Combination Aliskiren/Amlodipine in Patients With Hypertension Not Adequately Responding to Amlodipine Alone - SPA100A2304. [last updated 2011] Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00778921?term=NCT00778921&rank=1> (aufgerufen am 27. September 2011).
- (37) Novartis. Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Combination Aliskiren/Amlodipine in Patients With Hypertension Not Adequately Responding to Amlodipine Alone - SPA100A2304. [last updated 2010] Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00778921> (aufgerufen am 27. September 2011).
- (38) Novartis. Efficacy and Safety of the Combination of Aliskiren (300 mg) and Amlodipine (10 mg) Compared to Amlodipine (10 mg) Monotherapy in Patients With Moderate to Severe Hypertension - SPA100A2306. [last updated 2011] Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00841672?term=NCT00841672&rank=1> (aufgerufen am 27. September 2011).
- (39) Novartis. Efficacy and Safety of the Combination of Aliskiren (300 mg) and Amlodipine (10 mg) Compared to Amlodipine (10 mg) Monotherapy in Patients With Moderate to Severe Hypertension - SPA100A2306. [last updated 2010] Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00841672> (aufgerufen am 27. September 2011).
- (40) Novartis. Aliskiren and the Calcium Channel Blocker Amlodipine Combination as an Initial Treatment Strategy for Hypertension (ACCELERATE) - SPA100A2307. [last updated 2011] Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00797862?term=NCT00797862&rank=1> (aufgerufen am 27. September 2011).
- (41) Novartis. Aliskiren and the Calcium Channel Blocker Amlodipine Combination as an Initial Treatment Strategy for Hypertension (ACCELERATE) - SPA100A2307. [last updated 2011] Available from:

- <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00797862> (aufgerufen am 27. September 2011).
- (42) Novartis. Efficacy and Safety of Aliskiren Administered in Combination With Amlodipine Versus Amlodipine Alone in African American Patients With Stage 2 Hypertension (ACCESS) - SPA100AUS01. [last updated 2010] Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00853957?term=NCT00853957&rank=1> (aufgerufen am 27. September 2011).
- (43) Novartis. Efficacy and Safety of Aliskiren Administered in Combination With Amlodipine Versus Amlodipine Alone in African American Patients With Stage 2 Hypertension (ACCESS) - SPA100AUS01. [last updated 2010] Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00853957> (aufgerufen am 27. September 2011).
- (44) Novartis. A Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Combination of Aliskiren and Amlodipine in Hypertensive Non Responders Patients - SPP100A2305. [last updated 2008] Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00219076?term=NCT00219076&rank=1> (aufgerufen am 27. September 2011).
- (45) Novartis. A Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Combination of Aliskiren and Amlodipine in Hypertensive Non Responders Patients - SPP100A2305. [last updated 2010] Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00219076> (aufgerufen am 27. September 2011).
- (46) Novartis. An 8-week double-blind, multicenter, randomized, multifactorial, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of aliskiren administered alone and in combination with amlodipine in patients with essential hypertension (SPA100A2305) - Clinical Study Report. 2009 Sep 11.
- (47) Novartis. A randomized, eight-week double-blind, parallel-group, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of the combination of aliskiren / amlodipine (300/5 mg and 300/10 mg) in comparison with aliskiren 300 mg in patients with essential hypertension not adequately responsive to aliskiren 300 mg monotherapy (SPA100A2303) - Clinical Study Report. 2009 Sep 22.
- (48) Novartis. A randomized, eight week double-blind, parallel-group, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of the combination of aliskiren / amlodipine (150/10 mg and 300/10 mg) in comparison with amlodipine 10 mg in patients with essential hypertension not adequately responsive to amlodipine 10 mg monotherapy (SPA100A2304) - Clinical Study Report. 2009 Sep 10.
- (49) Novartis. An 8-week, double-blind, randomized, parallel group, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of the combination of aliskiren 300 mg and amlodipine 10 mg compared to amlodipine 10 mg in patients with moderate to severe hypertension (SPA100A2306) - Clinical Study Report. 2009 Dec 21.

- (50) Novartis. A randomized, 32 week double-blind, parallel-group, multicenter study to compare the efficacy and safety of initiating treatment with combination (aliskiren/amlodipine) therapy in comparison with the sequential add-on treatment strategies in patients with essential hypertension - ACCELERATE: Aliskiren and the Calcium Channel Blocker amlodipine combination as an initial treatment strategy for hypertension (SPA100A2307) - Clinical Study Report. 2010 Jul 27.
- (51) Novartis. An 8-week Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Aliskiren Administered in Combination with Amlodipine (150/5 mg, 300/10 mg) versus Amlodipine alone (5 mg, 10 mg) in African American Patients with Stage 2 Hypertension (SPA100AUS01) - Clinical Study Report. 2010 Jan 21.
- (52) Novartis. A six-week, randomized, double-blind, parallel-group, multicenter study to evaluate the safety and efficacy of the combination of aliskiren 150 mg and amlodipine 5 mg compared to amlodipine 5 mg and 10 mg in hypertensive patients not adequately responsive to amlodipine 5 mg (SPP100A2305) - Clinical Study Report. 2005 Dec 21.
- (53) Hernandez-Hernandez R, Armas-Hernandez MJ, Armas-Padilla MC, Carvajal AR, Guerrero-Pajuelo J. The effects of missing a dose of enalapril versus amlodipine on ambulatory blood pressure. *Blood Press Monit* 1996;1(2):121-6.
- (54) Hernandez RH, Armas-Hernandez MJ, Chourio JA, Armas-Padilla MC, Lopez L, Alvarez M, et al. Comparative effects of amlodipine and nifedipine GITS during treatment and after missing two doses. *Blood Press Monit* 2001;6(1):47-57.
- (55) Leenen FH, Fournay A, Notman G, Tanner J. Persistence of anti-hypertensive effect after 'missed doses' of calcium antagonist with long (amlodipine) vs short (diltiazem) elimination half-life. *Br J Clin Pharmacol* 1996;41(2):83-8.
- (56) Palatini P, Jung W, Shylakhto E, Botha J, Bush C, Keefe DL. Maintenance of blood-pressure-lowering effect following a missed dose of aliskiren, irbesartan or ramipril: results of a randomized, double-blind study. *J Hum Hypertens* 2010;24(2):93-103.
- (57) McLay JS, Macdonald TM, Hosie J, Elliott HL. The pharmacodynamic and pharmacokinetic profiles of controlled-release formulations of felodipine and metoprolol in free and fixed combinations in elderly hypertensive patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;56(8):529-35.
- (58) Zeng F, Patel BV, Andrews L, Frech-Tamas F, Rudolph AE. Adherence and persistence of single-pill ARB/CCB combination therapy compared to multiple-pill ARB/CCB regimens. *Curr Med Res Opin* 2010 Dec;26(12):2877-87.
- (59) Yang W, Chang J, Kahler KH, Fellers T, Orloff J, Wu EQ, et al. Evaluation of compliance and health care utilization in patients treated with single pill vs. free combination antihypertensives. *Curr Med Res Opin* 2010;26(9):2065-76.

- (60) Chang J, Yang W, Fellers T, Kahler KH, Orloff J, Xie J, et al. Chart review of patients on valsartan-based single-pill combinations vs. ARB-based free combinations for BP goal achievement. *Curr Med Res Opin* 2010;26(9):2203-12.
- (61) Corrao G, Parodi A, Zambon A, Heiman F, Filippi A, Cricelli C, et al. Reduced discontinuation of antihypertensive treatment by two-drug combination as first step. Evidence from daily life practice. *J Hypertens* 2010;28(7):1584-90.
- (62) Sicras Mainar A, Galera Llorca J, Munoz Orti G, Navarro Artieda R. [Influence of compliance on the incidence of cardiovascular events and health costs when using single-pill fixed-dose combinations for the treatment of hypertension.]. *Med Clin (Barc)* 2011 Feb 26;136(5):183-91.
- (63) Shaya FT, Du D, Gbarayor CM, Frech-Tamas F, Lau H, Weir MR. Predictors of compliance with antihypertensive therapy in a high-risk medicaid population. *J Natl Med Assoc* 2009;101(1):34-9.
- (64) Dickson M, Plauschinat CA. Racial differences in medication compliance and healthcare utilization among hypertensive Medicaid recipients: fixed-dose vs free-combination treatment. *Ethn Dis* 2008;18(2):204-9.
- (65) Hess G, Hill J, Lau H, Dastani H, Chaudhari P. Medication Utilization Patterns and Hypertension-Related Expenditures among Patients Who Were Switched from Fixed-Dose To Free-Combination Antihypertensive Therapy. *P T* 2008;33(11):652-66.
- (66) Bundesaerztekammer, Kassenaerztliche Bundesvereinigung, and Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale Versorgungsleitlinie. Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter. Version 1.2. 26. November 2010 basierend auf der Fassung von September 2010. [last updated 2010] Available from: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_nephro/pdf/nvl_t2dnephro_lang.pdf (aufgerufen am 25. April 2011).
- (67) European Medicines Agency. Committee for Proprietary Medicinal Products. ICH Principles Document for Clinical Evaluation of New Antihypertensive Drugs. CPMP/ICH/541/00, London, June 2000. [last updated 2000] Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002927.pdf (aufgerufen am 10. März 2011).
- (68) European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. Concept Paper on the revision of the Guidance on Fixed Combination Medicinal Products in the Treatment of Hypertension. CHMP/EWP/426093/2006. London, Juni 2006. [last updated 2006] Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003374.pdf (aufgerufen am 10. März 2011).
- (69) Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009;338:b1665.

- (70) Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care* 2005 Jun;43(6):521-30.
- (71) Ho PM, Rumsfeld JS, Masoudi FA, McClure DL, Plomondon ME, Steiner JF, et al. Effect of medication nonadherence on hospitalization and mortality among patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2006 Sep 25;166(17):1836-41.
- (72) Novartis. A twelve week, randomized, double-blind, parallel-group, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of the combination of aliskiren / ramipril / amlodopine (300/10/5-10 mg), compared to the combinations of ramipril / amlodopine (10/5-10 mg) and aliskiren / amlodopine (300/5-10 mg) in patients with essential hypertension and metabolic syndrome not adequately responsive to amlodopine 5-10 mg (SPP100AGB01) - Clinical Study Report. 2010 Jul 5.
- (73) Novartis. Efficacy and Safety of Aliskiren +/- Ramipril When Added to Amlodipine in Hypertensive Patients With Metabolic Syndrome (ALTO) - SPP100AGB01. [last updated 2011] Available from: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00542269> (aufgerufen am 28. September 2011).
- (74) Novartis. Efficacy and Safety of Aliskiren +/- Ramipril When Added to Amlodipine in Hypertensive Patients With Metabolic Syndrome ALTO - SPP100AGB01. [last updated 2010] Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00542269> (aufgerufen am 28. September 2011).
- (75) Novartis. Assessment of Aliskiren/Amlodipine and Amlodipine on Ankle Foot Volume (AFV) in Patients With Hypertension - SPA100A2201. [last updated 2010] Available from: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01080768> (aufgerufen am 28. September 2011).
- (76) Novartis. Assessment of Aliskiren/Amlodipine and Amlodipine on Ankle Foot Volume (AFV) in Patients With Hypertension - SPA100A2201. [last updated 2010] Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01080768> (aufgerufen am 28. September 2011).
- (77) Novartis. A Randomized Controlled Trial of Aliskiren in the Prevention of Major Cardiovascular Events in Elderly People APOLLO - SPP100G2301. [last updated 2011] Available from: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01259297> (aufgerufen am 28. September 2011).
- (78) Novartis. A Randomized Controlled Trial of Aliskiren in the Prevention of Major Cardiovascular Events in Elderly People APOLLO - SPP100G2301. [last updated 2011] Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01259297> (aufgerufen am 28. September 2011).
- (79) Novartis. Part 1: An open Label Pilot Study to Determine Interstitial and Tissue Concentrations of Aliskiren and Effects on the Renin-Angiotensin System (RAS) in

Fat and Skeletal Muscle of Hypertensive Patients with Abdominal Obesity (SPP100A2238) - Clinical Study Report. 2010 Aug 6.

- (80) Novartis. Effects of Aliskiren and Amlodipine on the Renin-Angiotensin System (RAS) and Lipid/Carbohydrate Metabolism in Obese Patients With Hypertension - SPP100A2238. [last updated 2011] Available from: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00498433> (aufgerufen am 28. September 2011).
- (81) Novartis. Effects of Aliskiren and Amlodipine on the Renin-Angiotensin System (RAS) and Lipid/Carbohydrate Metabolism in Obese Patients With Hypertension - SPP100A2238. [last updated 2011] Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00498433> (aufgerufen am 28. September 2011).
- (82) Novartis. ALiskiren or Losartan Effects on bioMARKers of Myocardial Remodeling ALLMARK - SPP100AES02. [last updated 2011] Available from: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01176032> (aufgerufen am 28. September 2011).
- (83) Novartis. ALiskiren or Losartan Effects on bioMARKers of Myocardial Remodeling ALLMARK - SPP100AES02. [last updated 2011] Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01176032> (aufgerufen am 28. September 2011).

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene bibliografische Literaturrecherche an, und zwar einzeln für jede Datenbank. 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. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁸] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁸ 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.

Klinische Studien zur Kombination Aliskiren + Amlodipin

Recherche am 25.08.2011 durchgeführt (Abschnitt 4.3.1.1.2)

Gesamtdokumentation:

[i](#) BIOSIS Previews 1995 to 2011 Week 38, [i](#) EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to August 2011, [i](#) EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials 3rd Quarter 2011, [i](#) EBM Reviews - Health Technology Assessment 3rd Quarter 2011, [i](#) EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database 3rd Quarter 2011, [i](#) EBM Reviews - Cochrane Methodology Register 3rd Quarter 2011, [i](#) EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects 3rd Quarter 2011, [i](#) Embase 1980 to 2011 Week 33, [i](#) Ovid MEDLINE(R) 1948 to August Week 3 2011

1	(aliskiren or rasilez or (spp adj "100") or spp100 or (cgp adj "60536") or cgp60536 or (tp adj spp100) or tekturna).mp. ?	2547
2	amlodipine.mp. ?	22519
3	1 and 2 ?	522
4	3 not (book or series or conference or editorial or erratum or letter or note or proceeding or report or review or survey).pt. ?	191
5	remove duplicates from 4 ?	151

Aufgeschlüsselt nach den einzelnen Datenbanken:

Embase 1980 to 2011 Week 33

1	(aliskiren or rasilez or (spp adj "100") or spp100 or (cgp adj "60536") or cgp60536 or (tp adj spp100) or tekturna).mp.	1469
2	amlodipine.mp.	14096
3	1 and 2	419
4	3 not (book or series or conference or editorial or erratum or letter or note or proceeding or report or review or survey).pt.	101

Ovid MEDLINE(R) 1948 to August Week 3 2011

1	(aliskiren or rasilez or (spp adj "100") or spp100 or (cgp adj "60536") or cgp60536 or (tp adj spp100) or tekturna).mp.	533
2	amlodipine.mp.	3272
3	1 and 2	44
4	3 not (book or series or conference or editorial or erratum or letter or note or proceeding or report or review or survey).pt.	31

BIOSIS Previews 1995 to 2011 Week 38

	Searches	Results
1	(aliskiren or rasilez or (spp adj "100") or spp100 or (cgp adj "60536") or cgp60536 or (tp adj spp100) or tekturna).mp.	452
2	amlodipine.mp.	3702
3	1 and 2	48
4	3 not (book or series or conference or editorial or erratum or letter or note or proceeding or report or review or survey).pt.	48

EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to August 2011

	Searches	Results
1	(aliskiren or rasilez or (spp adj "100") or spp100 or (cgp adj "60536") or cgp60536 or (tp adj spp100) or tekturna).mp.	4
2	amlodipine.mp.	25
3	1 and 2	2
4	3 not (book or series or conference or editorial or erratum or letter or note or proceeding or report or review or survey).pt.	2

EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials 3rd Quarter 2011

1	(aliskiren or rasilez or (spp adj "100") or spp100 or (cgp adj "60536") or cgp60536 or (tp adj spp100) or tekturna).mp.	83
2	amlodipine.mp.	1321
3	1 and 2	9
4	3 not (book or series or conference or editorial or erratum or letter or note or proceeding or report or review or survey).pt.	9

EBM Reviews - Health Technology Assessment 3rd Quarter 2011

1	(aliskiren or rasilez or (spp adj "100") or spp100 or (cgp adj "60536") or cgp60536 or (tp adj spp100) or tekturna).mp.	3
2	amlodipine.mp.	0
3	1 and 2	0

EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database 3rd Quarter 2011

1	(aliskiren or rasilez or (spp adj "100") or spp100 or (cgp adj "60536") or cgp60536 or (tp adj spp100) or tekturna).mp.	2
2	amlodipine.mp.	32
3	1 and 2	0

EBM Reviews - Cochrane Methodology Register 3rd Quarter 2011

1	(aliskiren or rasilez or (spp adj "100") or spp100 or (cgp adj "60536") or cgp60536 or (tp adj spp100) or tekturna).mp.	0
2	amlodipine.mp.	4
3	1 and 2	0

EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects 3rd Quarter 2011

1	(aliskiren or rasilez or (spp adj "100") or spp100 or (cgp adj "60536") or cgp60536 or (tp adj spp100) or tekturna).mp.	0
2	amlodipine.mp.	42
3	1 and 2	0

Klinische Studien zum Vergleich Fixkombi vs. freie Kombi bei Antihypertensiva

Recherche am **29.08.2011** durchgeführt (Abschnitt 4.3.2.3.1.2).

Gesamtdokumentation:

BIOSIS Previews 1995 to 2011 Week 38,

EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to August 2011,

EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials 3rd Quarter 2011,

EBM Reviews - Health Technology Assessment 3rd Quarter 2011,

EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database 3rd Quarter 2011,

EBM Reviews - Cochrane Methodology Register 3rd Quarter 2011,

EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects 3rd Quarter 2011,

Embase 1980 to 2011 Week 34,

Ovid MEDLINE(R) 1948 to August Week 3 2011

	Searches	Results
1	hypertension/ or hypertens*.mp. or antihypertens*.mp. <input <="" td="" type="text" value="?"/> <td>1047608</td>	1047608
2	((fixed or fix or (single adj pill)) adj6 combin*).mp. <input <="" td="" type="text" value="?"/> <td>14437</td>	14437
3	"antihypertensive agent"/ or "antihypertensive agents"/ or antihypertens*.mp. or (anti adj hypertens*).mp. <input <="" td="" type="text" value="?"/> <td>203872</td>	203872
4	(abitesartan or acebutolol or adimolol or adrenomedullin or alacepril or alfuzosin or aliskiren or altiopril or altizide or amiloride or amlodipine or amosulalol or ancovenin or (angiotensin adj '1' adj	927019

<p>receptor adj antagonist*) or (angiotensin adj '2' adj receptor adj antagonist*) or (angiotensin adj receptor adj antagonist*) or arotinolol or atenolol or azelnidipine or bamethan or benazepril or benazeprilat or bendroflumethiazide or benidipine or benzthiazide or besulpamide or betanidine or bevantolol or bisoprolol or bopindolol or briserin or bucindolol or budralazine or bufuralol or bunazosin or butizide or cadralazine or candesartan or captopril or carboxirole or carteolol or carvedilol or catestatin or celikalim or celiprolol or centhaquin or ceranapril or cetamolol or chlorisondamine or chlorothiazide or chlortalidone or chlorthalidone or cicletanine or cilazapril or cilazaprilat or clentiazem or clonidine or clopamide or cloranolol or cromakalim or cryptenamine or cyclopenthiiazide or cyclothiazide or deacetylalacepril or debrisoquine or delapril or deserpidine or diazoxide or dihydralazine or diisopropylamine or dilevalol or diltiazem or (dipeptidyl adj carboxypeptidase adj inhibitor*) or diucomb or doxazosin or elisartan or embusartan or enalapril or enalaprilat or endralazine or epicaptopril or epitizide or eprosartan or (etacrynic adj acid) or fasidotril or fasidotrilat or felodipine or fenoldopam or flavodilol or flesinoxan or flutonidine or forasartan or foroxymithine or forskolin or fosinopril or fosinoprilat or furosemide or gemopatrilat or guabenxan or guanabenz or guanacine or guanadrel or guanazodine or guancidine or guanclofine or guanethidine or guanfacine or guanochlor or guanoxabenz or guanoxan or hexamethonium or hydralazine or hydrochlorothiazide or hydroflumethiazide or idrapril or imidapril or imidaprilat or indacrinone or indapamide or indolapril or indoramin or iptakalim or irbesartan or irindalone or kadiur or ketanserine or ketanserinol or lemakalim or levomoprolol or libenzapril or lisinopril or lofexidine or losartan or losulazine or lpropanamine or mecamlamine or medullipin or mefruside or mercuderamide or metazosin or methyclothiazide or methylidopa or metipranolol or metirosine or metolazone or metoprolol or milfasartan or minoxidil or moexipril or moexiprilat or molsidomine or moprolol or moxonidine or muzolimine or nadolol or naftopidil or nebivolol or nifedipine or nipradilol or nitrendipine or (nitroprusside adj sodium) or nitrosocaptopril or olmesartan or omapatrilat or oxprenolol or pempidine or penbutolol or pentolonium or pentopril or pentoprilat or perindopril or perindoprilat or (pf adj "3392455") or (pf adj "489791") or phenoxybenzamine or phentolamine or pholedrine or pinacidil or piretanide or pivopril or polythiazide or pontuc or prazosin or prizidilol or proadrenomedullin or propranolol or quinapril or quinaprilat or quinethazone or quinpirole or ramipril or ramiprilat or rauwolscine or rentiapril or rescinnamine or reserpine or rilmenidine or (sali adj aldopur) or saprisartan or saralasin or (sartan adj derivative) or soquinolol or spirapril or spiraprilat or spirgetine or spironolactone or syrosingopine or tasosartan or telmisartan or temocapril or temocaprilat or teprotide or terazosin or tiamenidine or tiamizide or (tienilic adj acid) or tienoxolol or tiodazosin or todralazine or torasemide or torrat or trandolapril or trandolaprilat or trasitensin or trepress or triamterene or tribendilol or trichlormethiazide or trimazosin or trimetaphan or triniton or tripamide or uniprost or urapidil or utibapril or utibaprilat or valsartan or (vasopeptidase adj inhibitor) or verapamil or veratide or viskaldix or xipamide or</p>	
--	--

	zabicipril or zabiciprilat or zofenopril or zofenoprilat or zolasartan).mp. ?	
5	1 or 3 or 4. ?	1749717
6	2 and 5. ?	4520
7	limit 6 to yr="1995 -Current" [Limit not valid in DARE; records were retained] ?	3657
8	limit 7 to (english or german) [Limit not valid in CDSR,CCTR,CLEED,DARE; records were retained] ?	3362
9	remove duplicates from 8. ?	1864

Aufgeschlüsselt nach den einzelnen Datenbanken:

BIOSIS Previews 1995 to 2011 Week 38

	Searches	Results
1	hypertension/ or hypertens*.mp. or antihypertens*.mp.	172982
2	((fixed or fix or (single adj pill)) adj6 combin*).mp.	2290
3	"antihypertensive agent"/ or "antihypertensive agents"/ or antihypertens*.mp. or (anti adj hypertens*).mp.	44088
4	(abitesartan or acebutolol or adimolol or adrenomedullin or alacepril or alfuzosin or aliskiren or altiopril or altizide or amiloride or amlodipine or amosulalol or ancovenin or (angiotensin adj '1' adj receptor adj antagonist*) or (angiotensin adj '2' adj receptor adj antagonist*) or (angiotensin adj receptor adj antagonist*) or arotinolol or atenolol or azelnidipine or bamethan or benazepril or benazeprilat or bendroflumethiazide or benidipine or benzthiazide or besulpamide or betanidine or bevantolol or bisoprolol or bopindolol or briserin or bucindolol or budralazine or bufuralol or bunazosin or butizide or cadralazine or candesartan or captopril or carmoxirole or carteolol or carvedilol or catestatin or celikalim or celiprolol or centhaquin or ceranapril or cetamolol or chlorisondamine or chlorothiazide or chlortalidone or chlorthalidone or cicletanine or cilazapril or cilazaprilat or clentiazem or clonidine or clopamide or cloranolol or cromakalim or cryptenamine or cyclopenthiazide or cyclothiazide or deacetylalacepril or debrisoquine or delapril or deserpidine or diazoxide or dihydralazine or diisopropylamine or dilevalol or diltiazem or (dipeptidyl adj	120276

	carboxypeptidase adj inhibitor*) or diucomb or doxazosin or elisartan or embusartan or enalapril or enalaprilat or endralazine or epicaptopril or epitizide or eprosartan or (etacrynic adj acid) or fasidotril or fasidotrilat or felodipine or fenoldopam or flavodilol or flesinoxan or flutonidine or forasartan or foroxymithine or forskolin or fosinopril or fosinoprilat or furosemide or gemopatrilat or guabenxan or guanabenz or guanacine or guanadrel or guanazodine or guancidine or guanclofine or guanethidine or guanfacine or guanochlor or guanoxabenz or guanoxan or hexamethonium or hydralazine or hydrochlorothiazide or hydroflumethiazide or idrapril or imidapril or imidaprilat or indacrinone or indapamide or indolapril or indoramin or iptakalim or irbesartan or irindalone or kadiur or ketanserine or ketanserineol or lemakalim or levomoprolol or libenzapril or lisinopril or lofedidine or losartan or losulazine or lpropanamine or mecamlamine or medullipin or mefruside or mercuderamide or metazosin or methyclothiazide or methylidopa or metipranolol or metirosine or metolazone or metoprolol or milfasartan or minoxidil or moexipril or moexiprilat or molsidomine or moprolool or moxonidine or muzolimine or nadolol or naftopidil or nebivolol or nifedipine or nipradilol or nitrendipine or (nitroprusside adj sodium) or nitrosocaptopril or olmesartan or omapatrilat or oxprenolol or pempidine or penbutolol or pentolonium or pentopril or pentoprilat or perindopril or perindoprilat or (pf adj "3392455") or (pf adj "489791") or phenoxybenzamine or phentolamine or pholedrine or pinacidil or piretanide or pivopril or polythiazide or pontuc or prazosin or prizidilol or proadrenomedullin or propranolol or quinapril or quinaprilat or quinethazone or quinpirole or ramipril or ramiprilat or rauwolscine or rentiapril or rescinnamine or reserpine or rilmenidine or (sali adj aldopur) or saprisartan or saralasin or (sartan adj derivative) or soquinolol or spirapril or spiraprilat or spirgetine or spironolactone or syrosingopine or tasosartan or telmisartan or temocapril or temocaprilat or teprotide or terazosin or tiamenidine or tiamizide or (tienilic adj acid) or tienoxolol or tiodazosin or todralazine or torasemide or torrat or trandolapril or trandolaprilat or trasitensin or trepress or triamterene or tribendilol or trichlormethiazide or trimazosin or trimetaphan or triniton or tripamide or uniprost or urapidil or utibapril or utibaprilat or valsartan or (vasopeptidase adj inhibitor) or verapamil or veratide or viskaldix or xipamide or zabicipril or zabiciprilat or zofenopril or zofenoprilat or zolasartan).mp.	
5	1 or 3 or 4	262242
6	2 and 5	644
7	limit 6 to yr="1995 -Current"	639
8	limit 7 to (english or german)	622
9	remove duplicates from 8	612

EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to August 2011

	Searches	Results
1	hypertension/ or hypertens*.mp. or antihypertens*.mp.	1082
2	((fixed or fix or (single adj pill)) adj6 combin*).mp.	697
3	"antihypertensive agent"/ or "antihypertensive agents"/ or antihypertens*.mp. or (anti adj hypertens*).mp.	221
4	(abitesartan or acebutolol or adimolol or adrenomedullin or alacepril or alfuzosin or aliskiren or altiopril or altizide or amiloride or amlodipine or amosulalol or ancovenin or (angiotensin adj '1' adj receptor adj antagonist*) or (angiotensin adj '2' adj receptor adj antagonist*) or (angiotensin adj receptor adj antagonist*) or arotinolol or atenolol or azelnidipine or bamethan or benazepril or benazeprilat or bendroflumethiazide or benidipine or benzthiazide or besulpamide or betanidine or bevantolol or bisoprolol or bopindolol or briserin or bucindolol or budralazine or bufuralol or bunazosin or butizide or cadralazine or candesartan or captopril or carmoxirole or carteolol or carvedilol or catestatin or celikalim or celiprolol or centaquin or ceranapril or cetamolol or chlorisondamine or chlorothiazide or chlortalidone or chlorthalidone or cicletanine or cilazapril or cilazaprilat or clentiazem or clonidine or clopamide or cloranolol or cromakalim or cryptenamine or cyclopenthiiazide or cyclothiazide or deacetylalacepril or debrisoquine or delapril or deserpidine or diazoxide or dihydralazine or diisopropylamine or dilevalol or diltiazem or (dipeptidyl adj carboxypeptidase adj inhibitor*) or diucomb or doxazosin or elisartan or embusartan or enalapril or enalaprilat or endralazine or epicaptopril or epitizide or eprosartan or (etacrynic adj acid) or fasidotril or fasidotrilat or felodipine or fenoldopam or flavodilol or flesinoxan or flutonidine or forasartan or foroxymithine or forskolin or fosinopril or fosinoprilat or furosemide or gemopatriat or guabenxan or guanabenz or guanaciline or guanadrel or guanazodine or guancidine or guanclofine or guanethidine or guanfacine or guanoclor or guanoxabenz or guanoxan or hexamethonium or hydralazine or hydrochlorothiazide or hydroflumethiazide or idrapril or imidapril or imidaprilat or indacrinone or indapamide or indolapril or indoramin or iptakalim or irbesartan or irindalone or kadiur or ketanserin or ketanserinol or lemakalim or levomoprolol or libenzapril or lisinopril or lofexidine or losartan or losulazine or lpropanamine or mecamylamine or medullipin or mefruside or mercuderamide or metazosin or methyclothiazide or methyldopa or metipranolol or metirosine or metolazone or metoprolol or milfasartan or minoxidil or moexipril or moexiprilat or molsidomine or moprolol or moxonidine or muzolimine or nadolol or naftopidil or nebivolol or nifedipine or nipradilol or nitrendipine or (nitroprusside adj sodium) or nitrosocaptopril or olmesartan or omapatriat or oxprenolol or pempidine or penbutolol or pentolonium or pentopril or pentoprilat or perindopril or perindoprilat or (pf adj "3392455") or (pf adj "489791") or phenoxybenzamine or	383

	phentolamine or pholedrine or pinacidil or piretanide or pivopril or polythiazide or pontuc or prazosin or prizidilol or proadrenomedullin or propranolol or quinapril or quinaprilat or quinethazone or quinpirole or ramipril or ramiprilat or rauwolscine or rentiapril or rescinnamine or reserpine or rilmenidine or (sali adj aldopur) or saprisartan or saralasin or (sartan adj derivative) or soquinolol or spirapril or spiraprilat or spirgetine or spironolactone or syrosingopine or tasosartan or telmisartan or temocapril or temocaprilat or teprotide or terazosin or tiamenidine or tiamizide or (tienilic adj acid) or tienoxolol or tiodazosin or todralazine or torasemide or torrat or trandolapril or trandolaprilat or trasitensin or trepress or triamterene or tribendilol or trichlormethiazide or trimazosin or trimetaphan or triniton or tripamide or uniprost or urapidil or utibapril or utibaprilat or valsartan or (vasopeptidase adj inhibitor) or verapamil or veratide or viskaldix or xipamide or zabicipril or zabiciprilat or zofenopril or zofenoprilat or zolasartan).mp.	
5	1 or 3 or 4	1299
6	2 and 5	155
7	limit 6 to yr="1995 -Current"	155
8	limit 7 to (english or german) [Limit not valid; records were retained]	155
9	remove duplicates from 8	155

EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials 3rd Quarter 2011

	Searches	Results
1	hypertension/ or hypertens*.mp. or antihypertens*.mp.	26092
2	((fixed or fix or (single adj pill)) adj6 combin*).mp.	1329
3	"antihypertensive agent"/ or "antihypertensive agents"/ or antihypertens*.mp. or (anti adj hypertens*).mp.	10447
4	(abitesartan or acebutolol or adimolol or adrenomedullin or alacepril or alfuzosin or aliskiren or altiopril or altizide or amiloride or amlodipine or amosulalol or ancovenin or (angiotensin adj '1' adj receptor adj antagonist*) or (angiotensin adj '2' adj receptor adj antagonist*) or (angiotensin adj receptor adj antagonist*) or arotinolol or atenolol or azelnidipine or bamethan or benazepril or benazeprilat or bendroflumethiazide or benidipine or benzthiazide or besulpamide or betanidine or bevantolol or bisoprolol or bopindolol or briserin or bucindolol or budralazine or bufuralol or bunazosin or butizide or cadralazine or candesartan or captopril or carmoxirole or carteolol or carvedilol or catestatin or celikalim or celiprolol or centhaquin or ceranapril or cetamolol or	31068

	<p>chlorisondamine or chlorothiazide or chlortalidone or chlorthalidone or cicletanine or cilazapril or cilazaprilat or clentiazem or clonidine or clopamide or cloranolol or cromakalim or cryptenamine or cyclopenthiazide or cyclothiazide or deacetylalacepril or debrisoquine or delapril or deserpidine or diazoxide or dihydralazine or diisopropylamine or dilevalol or diltiazem or (dipeptidyl adj carboxypeptidase adj inhibitor*) or diucomb or doxazosin or elisartan or embusartan or enalapril or enalaprilat or endralazine or epicaptopril or epitizide or eprosartan or (etacrynic adj acid) or fasidotril or fasidotrilat or felodipine or fenoldopam or flavodilol or flesinoxan or flutonidine or forasartan or foroxymithine or forskolin or fosinopril or fosinoprilat or furosemide or gemopatrilat or guabenxan or guanabenz or guanaciline or guanadrel or guanazodine or guancidine or guanclofine or guanethidine or guanfacine or guanochlor or guanoxabenz or guanoxan or hexamethonium or hydralazine or hydrochlorothiazide or hydroflumethiazide or idrapril or imidapril or imidaprilat or indacrinone or indapamide or indolapril or indoramin or iptakalim or irbesartan or irindalone or kadiur or ketanserine or ketanserineol or lemakalim or levomoprolol or libenzapril or lisinopril or lofexidine or losartan or losulazine or lpropanamine or mecamlamine or medullipin or mefruside or mercuderamide or metazosin or methyclothiazide or methylidopa or metipranolol or metirosine or metolazone or metoprolol or milfasartan or minoxidil or moexipril or moexiprilat or molsidomine or moprolol or moxonidine or muzolimine or nadolol or naftopidil or nebivolol or nifedipine or nipradilol or nitrendipine or (nitroprusside adj sodium) or nitrosocaptopril or olmesartan or omapatrilat or oxprenolol or pempidine or penbutolol or pentolonium or pentopril or pentoprilat or perindopril or perindoprilat or (pf adj "3392455") or (pf adj "489791") or phenoxybenzamine or phentolamine or pholedrine or pinacidil or piretanide or pivopril or polythiazide or pontuc or prazosin or prizidilol or proadrenomedullin or propranolol or quinapril or quinaprilat or quinethazone or quinpirole or ramipril or ramiprilat or rauwolscine or rentiapril or rescinnamine or reserpine or rilmenidine or (sali adj aldopur) or saprisartan or saralasin or (sartan adj derivative) or soquinolol or spirapril or spiraprilat or spirgetine or spironolactone or syrosingopine or tasosartan or telmisartan or temocapril or temocaprilat or teprotide or terazosin or tiamenidine or tiamizide or (tienilic adj acid) or tienoxolol or tiodazosin or todralazine or torasemide or torrat or trandolapril or trandolaprilat or trasitensin or trepress or triamterene or tribendilol or trichlormethiazide or trimazosin or trimetaphan or triniton or tripamide or uniprost or urapidil or utibapril or utibaprilat or valsartan or (vasopeptidase adj inhibitor) or verapamil or veratide or viskaldix or xipamide or zabicipril or zabiciprilat or zofenopril or zofenoprilat or zolasartan).mp.</p>	
5	1 or 3 or 4	43919
6	2 and 5	572
7	limit 6 to yr="1995 -Current"	386

8	limit 7 to (english or german) [Limit not valid; records were retained]	386
9	remove duplicates from 8	373

EBM Reviews - Health Technology Assessment 3rd Quarter 2011

	Searches	Results
1	hypertension/ or hypertens*.mp. or antihypertens*.mp.	144
2	((fixed or fix or (single adj pill)) adj6 combin*).mp.	3
3	"antihypertensive agent"/ or "antihypertensive agents"/ or antihypertens*.mp. or (anti adj hypertens*).mp.	40
4	(abitesartan or acebutolol or adimolol or adrenomedullin or alacepril or alfuzosin or aliskiren or altiopril or altizide or amiloride or amlodipine or amosulalol or ancovenin or (angiotensin adj '1' adj receptor adj antagonist*) or (angiotensin adj '2' adj receptor adj antagonist*) or (angiotensin adj receptor adj antagonist*) or arotinolol or atenolol or azelnidipine or bamethan or benazepril or benazeprilat or bendroflumethiazide or benidipine or benzthiazide or besulpamide or betanidine or bevantolol or bisoprolol or bopindolol or briserin or bucindolol or budralazine or bufuralol or bunazosin or butizide or cadralazine or candesartan or captopril or carmoxirole or carteolol or carvedilol or catestatin or celikalim or celiprolol or centhaquin or ceranapril or cetamolol or chlorisondamine or chlorothiazide or chlortalidone or chlorthalidone or cicletanine or cilazapril or cilazaprilat or clentiazem or clonidine or clopamide or cloranolol or cromakalim or cryptenamine or cyclopenthiiazide or cyclothiazide or deacetylalacepril or debrisoquine or delapril or deserpidine or diazoxide or dihydralazine or diisopropylamine or dilevalol or diltiazem or (dipeptidyl adj carboxypeptidase adj inhibitor*) or diucomb or doxazosin or elisartan or embusartan or enalapril or enalaprilat or endralazine or epicaptopril or epitizide or eprosartan or (etacrynic adj acid) or fasidotril or fasidotrilat or felodipine or fenoldopam or flavodilol or flesinoxan or flutonidine or forasartan or foroxymithine or forskolin or fosinopril or fosinoprilat or furosemide or gemopatrilat or guabenxan or guanabenz or guanaciline or guanadrel or guanazodine or guancidine or guanclofine or guanethidine or guanfacine or guanochlor or guanoxabenz or guanoxan or hexamethonium or hydralazine or hydrochlorothiazide or hydroflumethiazide or idrapril or imidapril or imidaprilat or indacrinone or indapamide or indolapril or indoramin or iptakalim or irbesartan or irindalone or kadiur or ketanserine or ketanserineol or lemakalim or levomoprolol or libenzapril or lisinopril or lofexidine or losartan or losulazine or lpropanamine or mecamlamine or medullipin or mefruside or mercuderamide or metazosin or methyclothiazide or methylidopa or metipranolol or metirosine or metolazone or metoprolol or milfasartan or minoxidil or moexipril or moexiprilat or molsidomine or	31

	moprolol or moxonidine or muzolimine or nadolol or naftopidil or nebivolol or nifedipine or nipradilol or nitrendipine or (nitroprusside adj sodium) or nitrosocaptopril or olmesartan or omapatrilat or oxprenolol or pempidine or penbutolol or pentolonium or pentopril or pentoprilat or perindopril or perindoprilat or (pf adj "3392455") or (pf adj "489791") or phenoxybenzamine or phentolamine or pholedrine or pinacidil or piretanide or pivopril or polythiazide or pontuc or prazosin or prizidilol or proadrenomedullin or propranolol or quinapril or quinaprilat or quinethazone or quinpirole or ramipril or ramiprilat or rauwolscine or rentiapril or rescinnamine or reserpine or rilmenidine or (sali adj aldopur) or saprisartan or saralasin or (sartan adj derivative) or soquinolol or spirapril or spiraprilat or spirgetine or spironolactone or syrosingopine or tasosartan or telmisartan or temocapril or temocaprilat or teprotide or terazosin or tiamenidine or tiamizide or (tienilic adj acid) or tienoxolol or tiodazosin or todralazine or torasemide or torrat or trandolapril or trandolaprilat or trasitensin or trepress or triamterene or tribendilol or trichlormethiazide or trimazosin or trimetaphan or triniton or tripamide or uniprost or urapidil or utibapril or utibaprilat or valsartan or (vasopeptidase adj inhibitor) or verapamil or veratide or viskaldix or xipamide or zabcipril or zabciprilat or zofenopril or zofenoprilat or zolasartan).mp.	
5	1 or 3 or 4	163
6	2 and 5	0

EBM Reviews - Cochrane Methodology Register 3rd Quarter 2011

	Searches	Results
1	hypertension/ or hypertens*.mp. or antihypertens*.mp.	157
2	((fixed or fix or (single adj pill)) adj6 combin*).mp.	9
3	"antihypertensive agent"/ or "antihypertensive agents"/ or antihypertens*.mp. or (anti adj hypertens*).mp.	52
4	(abitesartan or acebutolol or adimolol or adrenomedullin or alacepril or alfuzosin or aliskiren or altiopril or altizide or amiloride or amlodipine or amosulalol or ancovenin or (angiotensin adj '1' adj receptor adj antagonist*) or (angiotensin adj '2' adj receptor adj antagonist*) or (angiotensin adj receptor adj antagonist*) or arotinolol or atenolol or azelnidipine or bamethan or benazepril or benazeprilat or bendroflumethiazide or benidipine or benzthiazide or besulpamide or betanidine or bevantolol or bisoprolol or bopindolol or briserin or bucindolol or budralazine or bufuralol or bunazosin or butizide or cadralazine or candesartan or captopril or carmoxirole or carteolol or carvedilol or catestatin or celikalim or celiprolol or centhaquin or ceranapril or cetamolol or	59

	<p>chlorisondamine or chlorothiazide or chlortalidone or chlorthalidone or cicletanine or cilazapril or cilazaprilat or clentiazem or clonidine or clopamide or cloranolol or cromakalim or cryptenamine or cyclopenthiazine or cyclothiazide or deacetylalacepril or debrisoquine or delapril or deserpidine or diazoxide or dihydralazine or diisopropylamine or dilevalol or diltiazem or (dipeptidyl adj carboxypeptidase adj inhibitor*) or diucomb or doxazosin or elisartan or embusartan or enalapril or enalaprilat or endralazine or epicaptopril or epitizide or eprosartan or (etacrynic adj acid) or fasidotril or fasidotrilat or felodipine or fenoldopam or flavodilol or flesinoxan or flutonidine or forasartan or foroxymithine or forskolin or fosinopril or fosinoprilat or furosemide or gemopatrilat or guabenxan or guanabenz or guanacline or guanadrel or guanazodine or guancidine or guanclofine or guanethidine or guanfacine or guanochlor or guanoxabenz or guanoxan or hexamethonium or hydralazine or hydrochlorothiazide or hydroflumethiazide or idrapril or imidapril or imidaprilat or indacrinone or indapamide or indolapril or indoramin or iptakalim or irbesartan or irindalone or kadiur or ketanserine or ketanserineol or lemakalim or levomoprolol or libenzapril or lisinopril or lofexidine or losartan or losulazine or lpropanamine or mecamlamine or medullipin or mefruside or mercuderamide or metazosin or methyclothiazide or methylidopa or metipranolol or metirosine or metolazone or metoprolol or milfasartan or minoxidil or moexipril or moexiprilat or molsidomine or moprolol or moxonidine or muzolimine or nadolol or naftopidil or nebivolol or nifedipine or nipradilol or nitrendipine or (nitroprusside adj sodium) or nitrosocaptopril or olmesartan or omapatrilat or oxprenolol or pempidine or penbutolol or pentolonium or pentopril or pentoprilat or perindopril or perindoprilat or (pf adj "3392455") or (pf adj "489791") or phenoxybenzamine or phentolamine or pholedrine or pinacidil or piretanide or pivopril or polythiazide or pontuc or prazosin or prizidilol or proadrenomedullin or propranolol or quinapril or quinaprilat or quinethazone or quinpirole or ramipril or ramiprilat or rauwolscine or rentiapril or rescinnamine or reserpine or rilmenidine or (sali adj aldopur) or sapisartan or saralasin or (sartan adj derivative) or soquinolol or spirapril or spiraprilat or spirgetine or spironolactone or syrosingopine or tasosartan or telmisartan or temocapril or temocaprilat or teprotide or terazosin or tiamenidine or tiamizide or (tienilic adj acid) or tienoxolol or tiodazosin or todralazine or torasemide or torrat or trandolapril or trandolaprilat or trasitensin or trepress or triamterene or tribendilol or trichlormethiazide or trimazosin or trimetaphan or triniton or tripamide or uniprost or urapidil or utibapril or utibaprilat or valsartan or (vasopeptidase adj inhibitor) or verapamil or veratide or viskaldix or xipamide or zabicipril or zabiciprilat or zofenopril or zofenoprilat or zolasartan).mp.</p>	
5	1 or 3 or 4	204
6	2 and 5	1
7	limit 6 to yr="1995 -Current"	1

8	limit 7 to (english or german) [Limit not valid; records were retained]	1
---	---	---

EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects 3rd Quarter 2011

	Searches	Results
1	hypertension/ or hypertens*.mp. or antihypertens*.mp.	724
2	((fixed or fix or (single adj pill)) adj6 combin*).mp.	589
3	"antihypertensive agent"/ or "antihypertensive agents"/ or antihypertens*.mp. or (anti adj hypertens*).mp.	218
4	(abitesartan or acebutolol or adimolol or adrenomedullin or alacepril or alfuzosin or aliskiren or altiopril or altizide or amiloride or amlodipine or amosulalol or ancovenin or (angiotensin adj '1' adj receptor adj antagonist*) or (angiotensin adj '2' adj receptor adj antagonist*) or (angiotensin adj receptor adj antagonist*) or arotinolol or atenolol or azelnidipine or bamethan or benazepril or benazeprilat or bendroflumethiazide or benidipine or benzthiazide or besulpamide or betanidine or bevantolol or bisoprolol or bopindolol or briserin or bucindolol or budralazine or bufuralol or bunazosin or butizide or cadralazine or candesartan or captopril or carmoxirole or carteolol or carvedilol or catestatin or celikalim or celiprolol or centhaquin or ceranapril or cetamolol or chlorisondamine or chlorothiazide or chlortalidone or chlorthalidone or cicletanine or cilazapril or cilazaprilat or clentiazem or clonidine or clopamide or cloranolol or cromakalim or cryptenamine or cyclopenthiazide or cyclothiazide or deacetylalacepril or debrisoquine or delapril or deserpidine or diazoxide or dihydralazine or diisopropylamine or dilevalol or diltiazem or (dipeptidyl adj carboxypeptidase adj inhibitor*) or diucomb or doxazosin or elisartan or embusartan or enalapril or enalaprilat or endralazine or epicaptopril or epitizide or eprosartan or (etacrynic adj acid) or fasidotril or fasidotrilat or felodipine or fenoldopam or flavodilol or flesinoxan or flutonidine or forasartan or foroxymithine or forskolin or fosinopril or fosinoprilat or furosemide or gemopatrilat or guabenxan or guanabenz or guanaciline or guanadrel or guanazodine or guancidine or guanclofine or guanethidine or guanfacine or guanoclor or guanoxabenz or guanoxan or hexamethonium or hydralazine or hydrochlorothiazide or hydroflumethiazide or idrapril or imidapril or imidaprilat or indacrinone or indapamide or indolapril or indoramin or iptakalim or irbesartan or irindalone or kadiur or ketanserine or ketanserineol or lemakalim or levomoprolol or libenzapril or lisinopril or lofedidine or losartan or losulazine or lpropanamine or mecamlamine or medullipin or mefruside or mercuderamide or metazosin or methyclothiazide or methyl dopa or metipranolol or metirosine or metolazone or metoprolol or milfasartan or minoxidil or moexipril or moexiprilat or molsidomine or moprolol or moxonidine or muzolimine or nadolol or naftopidil or nebivolol or nifedipine or	349

	nipradilol or nitrendipine or (nitroprusside adj sodium) or nitrosocaptopril or olmesartan or omapatrilat or oxprenolol or pempidine or penbutolol or pentolonium or pentopril or pentoprilat or perindopril or perindoprilat or (pf adj "3392455") or (pf adj "489791") or phenoxybenzamine or phentolamine or pholedrine or pinacidil or piretanide or pivopril or polythiazide or pontuc or prazosin or prizidilol or proadrenomedullin or propranolol or quinapril or quinaprilat or quinethazone or quinpirole or ramipril or ramiprilat or rauwolscine or rentiapril or rescinnamine or reserpine or rilmenidine or (sali adj aldopur) or saprisartan or saralasin or (sartan adj derivative) or soquinolol or spirapril or spiraprilat or spirgetine or spironolactone or syrosingopine or tasosartan or telmisartan or temocapril or temocaprilat or teprotide or terazosin or tiamenidine or tiamizide or (tienilic adj acid) or tienoxolol or tiodazosin or todralazine or torasemide or torrat or trandolapril or trandolaprilat or trasitensin or trepress or triamterene or tribendilol or trichlormethiazide or trimazosin or trimetaphan or triniton or tripamide or uniprost or urapidil or utibapril or utibaprilat or valsartan or (vasopeptidase adj inhibitor) or verapamil or veratide or viskaldix or xipamide or zabicipril or zabiciprilat or zofenopril or zofenoprilat or zolasartan).mp.	
5	1 or 3 or 4	938
6	2 and 5	71
7	limit 6 to yr="1995 -Current" [Limit not valid; records were retained]	71
8	limit 7 to (english or german) [Limit not valid; records were retained]	71
9	remove duplicates from 8	71

Embase 1980 to 2011 Week 34

	Searches	Results
1	hypertension/ or hypertens*.mp. or antihypertens*.mp.	498325
2	((fixed or fix or (single adj pill)) adj6 combin*).mp.	5510
3	"antihypertensive agent"/ or "antihypertensive agents"/ or antihypertens*.mp. or (anti adj hypertens*).mp.	83933
4	(abitesartan or acebutolol or adimolol or adrenomedullin or alacepril or alfuzosin or aliskiren or altiopril or altizide or amiloride or amlodipine or amosulalol or ancovenin or (angiotensin adj '1' adj receptor adj antagonist*) or (angiotensin adj '2' adj receptor adj antagonist*) or (angiotensin adj receptor adj antagonist*) or arotinolol or atenolol or azelnidipine or bamethan or benazepril or benazeprilat or bendroflumethiazide or benidipine or benzthiazide or besulpamide or betanidine or	507284

	<p>bevantolol or bisoprolol or bopindolol or briserin or bucindolol or budralazine or bufuralol or bunazosin or butizide or cadralazine or candesartan or captopril or carboxirole or carteolol or carvedilol or catestatin or celikalim or celiprolol or centhaquin or ceranapril or cetamolol or chlorisondamine or chlorothiazide or chlortalidone or chlorthalidone or cicletanine or cilazapril or cilazaprilat or clentiazem or clonidine or clopamide or cloranolol or cromakalim or cryptenamine or cyclopenthiiazide or cyclothiazide or deacetylalacepril or debrisoquine or delapril or deserpidine or diazoxide or dihydralazine or diisopropylamine or dilevalol or diltiazem or (dipeptidyl adj carboxypeptidase adj inhibitor*) or diucomb or doxazosin or elisartan or embusartan or enalapril or enalaprilat or endralazine or epicaptopril or epitizide or eprosartan or (etacrynic adj acid) or fasidotril or fasidotrilat or felodipine or fenoldopam or flavodilol or flesinoxan or flutonidine or forasartan or foroxymithine or forskolin or fosinopril or fosinoprilat or furosemide or gemopatrilat or guabenxan or guanabenz or guanaciline or guanadrel or guanazodine or guancidine or guanclofine or guanethidine or guanfacine or guanochlor or guanoxabenz or guanoxan or hexamethonium or hydralazine or hydrochlorothiazide or hydroflumethiazide or idrapril or imidapril or imidaprilat or indacrinone or indapamide or indolapril or indoramin or iptakalim or irbesartan or irindalone or kadiur or ketanserine or ketanserinol or lemakalim or levomoprolol or libenzapril or lisinopril or lofedidine or losartan or losulazine or lpropanamine or mecamylamine or medullipin or mefruside or mercuderamide or metazosin or methyclothiazide or methyl dopa or metipranolol or metirosine or metolazone or metoprolol or milfasartan or minoxidil or moexipril or moexiprilat or molsidomine or moprolol or moxonidine or muzolimine or nadolol or naftopidil or nebivolol or nifedipine or nipradilol or nitrendipine or (nitroprusside adj sodium) or nitrosocaptopril or olmesartan or omapatrilat or oxprenolol or pempidine or penbutolol or pentolonium or pentopril or pentoprilat or perindopril or perindoprilat or (pf adj "3392455") or (pf adj "489791") or phenoxybenzamine or phentolamine or pholedrine or pinacidil or piretanide or pivopril or polythiazide or pontuc or prazosin or prizidilol or proadrenomedullin or propranolol or quinapril or quinaprilat or quinethazone or quinpirole or ramipril or ramiprilat or rauwolscine or rentiapril or rescinnamine or reserpine or rilmenidine or (sali adj aldopur) or saprisartan or saralasin or (sartan adj derivative) or soquinolol or spirapril or spiraprilat or spirgetine or spironolactone or syrosingopine or tasosartan or telmisartan or temocapril or temocaprilat or teprotide or terazosin or tiamenidine or tiamizide or (tienilic adj acid) or tienoxolol or tiodazosin or todralazine or torasemide or torrat or trandolapril or trandolaprilat or trasitensin or trepress or triamterene or tribendilol or trichlormethiazide or trimazosin or trimetaphan or triniton or tripamide or uniprost or urapidil or utibapril or utibaprilat or valsartan or (vasopeptidase adj inhibitor) or verapamil or veratide or viskaldix or xipamide or zabicipril or zabiciprilat or zofenopril or zofenoprilat or zolasartan).mp.</p>	
5	1 or 3 or 4	880810

6	2 and 5	1857
7	limit 6 to yr="1995 -Current"	1446
8	limit 7 to (english or german)	1277
9	remove duplicates from 8	1251

Ovid MEDLINE(R) 1948 to August Week 3 2011

	Searches	Results
1	hypertension/ or hypertens*.mp. or antihypertens*.mp.	347762
2	((fixed or fix or (single adj pill)) adj6 combin*).mp.	3978
3	"antihypertensive agent"/ or "antihypertensive agents"/ or antihypertens*.mp. or (anti adj hypertens*).mp.	64731
4	(abitesartan or acebutolol or adimolol or adrenomedullin or alacepril or alfuzosin or aliskiren or altiopril or altizide or amiloride or amlodipine or amosulalol or ancovenin or (angiotensin adj '1' adj receptor adj antagonist*) or (angiotensin adj '2' adj receptor adj antagonist*) or (angiotensin adj receptor adj antagonist*) or arotinolol or atenolol or azelnidipine or bamethan or benazepril or benazeprilat or bendroflumethiazide or benidipine or benzthiazide or besulpamide or betanidine or bevantolol or bisoprolol or bopindolol or briserin or bucindolol or budralazine or bufuralol or bunazosin or butizide or cadralazine or candesartan or captopril or carmoxirole or carteolol or carvedilol or catestatin or celikalim or celiprolol or cethaquin or ceranapril or cetamolol or chlorisondamine or chlorothiazide or chlortalidone or chlorthalidone or cicletanine or cilazapril or cilazaprilat or clentiazem or clonidine or clopamide or cloranolol or cromakalim or cryptenamine or cyclopenthiazide or cyclothiazide or deacetylalacepril or debrisoquine or delapril or deserpidine or diazoxide or dihyralazine or diisopropylamine or dilevalol or diltiazem or (dipeptidyl adj carboxypeptidase adj inhibitor*) or diucomb or doxazosin or elisartan or embusartan or enalapril or enalaprilat or endralazine or epicaptopril or epitizide or eprosartan or (etacrynic adj acid) or fasidotril or fasidotrilat or felodipine or fenoldopam or flavodilol or flesinoxan or flutonidine or forasartan or foroxymithine or forskolin or fosinopril or fosinoprilat or furosemide or gemopatrilat or guabenxan or guanabenz or guanacine or guanadrel or guanazodine or guancidine or guanclofine or guanethidine or guanfacine or guanoclor or guanoxabenz or guanoxan or hexamethonium or hydralazine or hydrochlorothiazide or hydroflumethiazide or idrapril or imidapril or imidaprilat or indacrinone or indapamide or indolapril or indoramin or iptakalim or irbesartan or irindalone or kadiur or ketanserin or ketanserinol or lemakalim or levomoprolol or libenzapril or lisinopril or	267394

	lofexidine or losartan or losulazine or lpropanamine or mecamlamine or medullipin or mefruside or mercuderamide or metazosin or methylothiazide or methylidopa or metipranolol or metirosine or metolazone or metoprolol or milfasartan or minoxidil or moexipril or moexiprilat or molsidomine or moprolol or moxonidine or muzolimine or nadolol or naftopidil or nebivolol or nifedipine or nipradilol or nitrendipine or (nitroprusside adj sodium) or nitrosocaptopril or olmesartan or omapatrilat or oxprenolol or pempidine or penbutolol or pentolonium or pentopril or pentoprilat or perindopril or perindoprilat or (pf adj "3392455") or (pf adj "489791") or phenoxybenzamine or phentolamine or pholedrine or pinacidil or piretanide or pivopril or polythiazide or pontuc or prazosin or prizidilol or proadrenomedullin or propranolol or quinapril or quinaprilat or quinethazone or quinpirole or ramipril or ramiprilat or rauwolscine or rentiapril or rescinnamine or reserpine or rilmenidine or (sali adj aldopur) or saprisartan or saralasin or (sartan adj derivative) or soquinolol or spirapril or spiraprilat or spirgetine or spironolactone or syrosingopine or tasosartan or telmisartan or temocapril or temocaprilat or teprotide or terazosin or tiamenidine or tiamizide or (tienilic adj acid) or tienoxolol or tiodazosin or todralazine or torasemide or torrat or trandolapril or trandolaprilat or trasitensin or trepress or triamterene or tribendilol or trichlormethiazide or trimazosin or trimetaphan or triniton or tripamide or uniprost or urapidil or utibapril or utibaprilat or valsartan or (vasopeptidase adj inhibitor) or verapamil or veratide or viskaldix or xipamide or zabicipril or zabiciprilat or zofenopril or zofenoprilat or zolasartan).mp.	
5	1 or 3 or 4	559737
6	2 and 5	1208
7	limit 6 to yr="1995 -Current"	947
8	limit 7 to (english or german)	838
9	remove duplicates from 8	823

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.3 beschriebene Suche in Studienregistern an, und zwar einzeln für jedes Studienregister. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. *http://www.clinicaltrials.gov*), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Bewertung des Nutzens (RCT mit der Kombination Amlodipin/Aliskiren bzw. Rasilamlo) – Abschnitt 4.3.1.1.3:

1. Studienregister clinicaltrials.gov
Internetadresse http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche 12.10.2011
Suchstrategie aliskiren AND amlodipine
Treffer 38

2. Studienregister Clinicalstudyresults.org
Internetadresse http://www.clinicalstudyresults.org
Datum der Suche 12.10.2011
Suchstrategie Generic Name: Aliskiren bzw. Rasilez bzw. Tekturna
Drug Name: Aliskiren bzw. Rasilez bzw. Tekturna
Treffer 0

3. Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)
Internetadresse	http://www.who.int/trialsearch
Datum der Suche	10.10.2011
Suchstrategie	aliskiren AND amlodipin* (Basic search)
Treffer	46

Bewertung des Zusatznutzens (Studien [weitere Untersuchungen] mit dem Vergleich einer freien Antihypertensiva-Kombination gegen die entsprechende Fixkombination zweier Substanzen) – Abschnitt 4.3.2.3.1.3:

1. Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	12.10.2011
Suchstrategie	fixed AND combination AND (hypertension OR hypertensive)
Treffer	168

2. Studienregister	Clinicalstudyresults.org
Internetadresse	http://www.clinicalstudyresults.org
Datum der Suche	10.12.2011
Suchstrategie	Studied Indications or Disease: Hypertension Studied Indications or Disease: Hypertension, arterial Studied Indications or Disease: Hypertension, essential
Treffer	129

Bei Clinicalstudyresults.org ist eine Suche mit Boole'schen Operatoren oder eine schrittweise Suche nicht möglich. Bei der gegebenen Fragestellung bleibt nur die Möglichkeit, in einer Auswahlliste zutreffende Begriffe für die Indikation auszuwählen und die Ergebnisliste nach relevanten Treffern systematisch zu durchsuchen.

3. Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)
Internetadresse	http://www.who.int/trialsearch
Datum der Suche	12.10.2011
Suchstrategie	Hypertens* AND fix* AND combin* (Basic search)
Treffer	134

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund

Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds auf.

Tabelle 4-64 (Anhang): Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien aus der bibliographischen Literaturrecherche

Studienbezeichnung	Ausschlussgrund
Nutzenbewertung (Abschnitt 4.3.1.1.2)	
Fogari et al.: Effect of aliskiren addition to amlodipine on ankle edema in hypertensive patients: a three-way crossover study. (28)	Patientenzahl zu gering (n<100)
Zusatznutzenbewertung (Abschnitt 4.3.2.3.1.2)	
McLay et al.: The pharmacodynamic and pharmacokinetic profiles of controlled-release formulations of felodipine and metoprolol in free and fixed combinations in elderly hypertensive patients. (57)	Patientenzahl zu gering (n<100)

Anhang 4-D: Liste der abgebrochenen Studien

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die abgebrochenen Studien aus dem durch die verschiedenen Suchschritte in Abschnitt 4.3.1.1 identifizierten Studienpool.

Tabelle 4-65 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert						
SPP100 AGB01	nein	ja	nein	ja [M4A_SPP100 AGB01_Studien bericht.pdf (72)]	ja [clinicaltrials.gov NCT00542269 (73), ICTRP NCT00542269 (74)]	nein
SPA100 A2201	nein	ja	nein	nein ^d	ja [clinicaltrials.gov NCT01080768 (75), ICTRP NCT01080768 (76)]	nein
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Der Studienbericht zur abgebrochenen Studie SPA100A2201 lag zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht final vor.</p>						

Anhang 4-E: Liste der laufenden Studien

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die laufenden Studien aus dem durch die verschiedenen Suchschritte in Abschnitt 4.3.1.1 identifizierten Studienpool.

Tabelle 4-66 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert						
SPP100 G2301	nein	ja	nein	nein	ja [clinicaltrials.gov NCT01259297 (77), ICTRP NCT01259297 (78)]	nein
aktivkontrolliert						
SPP100 A2238	nein	ja	nein	ja [Part 1, M4A_SP P100A22 38_Studienbericht_Part1.pdf (79)]	ja [clinicaltrials.gov NCT00498433 (80), ICTRP NCT00498433 (81)]	nein
SPP100 AES02	nein	ja (IIT)	nein	nein	ja [clinicaltrials.gov NCT01176032 (82), ICTRP NCT01176032 (83)]	nein
SPP100 AIT04T	nein	ja (IIT)	nein	nein	nein	nein
SPP100 ACH01 T	nein	ja (IIT)	nein	nein	nein	nein
SPP100 AUS18 T	nein	ja (IIT)	nein	nein	nein	nein
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor ist oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt ist. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

Anhang 4-F: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-67 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 4-67 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-67 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

Tabelle 4-68 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SPA100A2303

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Das primäre Studienziel war, die Wirksamkeit der Kombinationstherapie von Aliskiren/Amlodipin (300/5 mg und 300/10 mg) in Bluthochdruck-Patienten, welche nach einer 4-wöchigen Behandlung mit Aliskiren 300 mg kein ausreichendes Blutdruck (BD)-Ansprechen zeigten, nachzuweisen. Dazu wurde die Hypothese getestet, dass im Vergleich zur Behandlung mit Aliskiren 300 mg der mittlere diastolische Blutdruck im Sitzen (msDBD) von Baseline bis zum Studienende stärker reduziert wird.</p> <p>Die sekundären Studienziele waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluierung der Wirksamkeit der Kombinationstherapie von Aliskiren/Amlodipin (300 mg/5 mg und 300/10 mg) in Bluthochdruck-Patienten, welche nicht adäquat auf eine 4-wöchige Behandlung mit Aliskiren 300 mg ansprechen. Dazu wurde die Hypothese getestet, dass im Vergleich zur Behandlung mit Aliskiren 300 mg der mittlere systolische Blutdruck im Sitzen (msSBD) von Baseline bis zum Studienende stärker reduziert wird. • Evaluierung der Sicherheit (inklusive Ödeme) und Verträglichkeit der Kombination von Aliskiren/Amlodipin (300/5 mg und 300/10 mg) im Vergleich mit Aliskiren 300 mg bei Bluthochdruck-Patienten, welche kein adäquates BD-Ansprechen auf eine 4-wöchige Behandlung mit Aliskiren 300 mg zeigten. • Evaluierung des Patientenanteils, welcher das Blutdruckzielwert von <140 /90 mmHg bei Studienende erreicht, für alle Behandlungsarme. • Evaluierung des Patientenanteils, welcher ein Ansprechen des msSBD-Wertes (msSBP <140 mmHg oder eine Reduktion ≥ 20 mmHg seit Baseline) bei Studienende zeigt, für alle Behandlungsarme. • Evaluierung des Patientenanteils, welcher ein Ansprechen des msDBD-Wertes (msDBD <90 mmHg oder einen ≥ 10 mmHg Rückgang seit Baseline) bei Studienende zeigt, für alle Behandlungsarme. <p>Ein Forschungsziel war die Untersuchung des Einflusses der Behandlung mit Aliskiren alleine und in Kombination mit Amlodipin auf Biomarker, inklusive der Plasma-Renin-Aktivität (PRA) und der Plasma-Renin-Konzentration (PRK).</p>
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Eine randomisierte (1:1:1), doppelblinde, multizentrische klinische Prüfung mit Parallelgruppen.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es gab keine Amendments im Rahmen dieser klinischen Prüfung.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Bluthochdruck-Patienten, welche kein ausreichendes Blutdruck (BD)-Ansprechen auf eine 4-wöchige Behandlung mit Aliskiren 300 mg zeigten.</p> <p>Einschluss: Männliche und weibliche Patienten ab 18 Jahren mit</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>essentieller Hypertonie und einer unterschriebenen Einwilligungserklärung, wobei bei Visite 4 folgende Blutdruckwerte vorliegen mussten: msDBD ≥ 90 mmHg und < 110 mmHg.</p> <p>Patienten mit schwerer Hypertonie (msDBD ≥ 110 mmHg und/oder msSBD ≥ 180 mmHg), sekundärer Hypertonie, unkontrolliertem Diabetes, vorbestehender oder aktueller Herzinsuffizienz waren ausgeschlossen.</p> <p>Ferner waren Patienten mit hypertensiver Enzephalopathie, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke, Myokardinfarkt, koronare Bypass-Operation oder irgendeiner perkutanen Koronarintervention innerhalb von 12 Monaten vor Screening in der Anamnese ausgeschlossen.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde weltweit in den folgenden Ländern (Anzahl der jeweils beteiligten Zentren) durchgeführt: Estland(9), Frankreich (20), Island (4), Indien (11), Italien (21), Süd Korea (9), Litauen (9), Spanien (10), und Venezuela (4).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Die Prüfmedikation bestand aus zwei verschiedenen festgelegten Kombinationsdosen von Aliskiren/Amlodipin: Aliskiren/Amlodipin 300/5 mg Tabletten und Aliskiren/Amlodipin 300/10 mg Tabletten.</p> <p>Die Kontrollmedikation war eine Monotherapie (Aliskiren 300 mg) und eine Placebo-Behandlung.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Die primäre Wirksamkeitsanalyse war ein msDBP-Behandlungsvergleich von Baseline bis zum Endpunkt bei Patienten, welche eine Aliskiren/Amlodipin 300/5 mg oder Aliskiren/Amlodipin 300/10 mg Behandlung erhielten, im Vergleich zu Patienten, welche Aliskiren 300 mg erhielten. Das primäre Wirksamkeitsanalysemodell war ein 2-Wege-Kovarianzanalyse –Modell (ANCOVA) mit den Faktoren Behandlung und Region und Baseline als Kovariante. Die Daten der Prüfbzentren wurden nach Region gebündelt, so dass eine adäquate Patientenanzahl für die Analyse zur Verfügung stand.</p> <p>Die primäre Variable wurde auch unter Verwendung des primären Modells bei Woche 4 und am Endpunkt für das „Full Analysis Set“ und das Per-Protokoll-Set analysiert. Eine zusammenfassende Statistik für die msDBD-Messungen nach Baseline und die Änderungen ab Baseline wurde für die Behandlungsgruppen und Zeitpunkte dargestellt. Die „Within-treatment Analyse“ wurde mit einem Ein-Stichproben-t-Test bei Woche 4 und am Endpunkt durchgeführt.</p> <p>Zusätzlich wurde eine zusammenfassende Statistik für demographische Subgruppen wie Alter (\geq oder < 65 Jahre), Geschlecht, Rasse, Region und Ethnizität erstellt. Alle unterstützenden Analysen wurden für das „Full Analysis Set“ durchgeführt und für das „Per Protokoll Set“, falls ausdrücklich darauf hingewiesen wurde.</p> <p>Die für msDBD beschriebene Analyse wurde auch für msSBD durchgeführt. Das BD-Ansprechen (msDBD < 90 mmHg oder ein ≥ 10 mmHg Abfall im Vergleich zu Baseline) und die BD-Kontrolle (msSBD/msDBD $< 140/90$ mmHg) wurden ebenfalls evaluiert. Das Auftreten und die Häufigkeit von AEs wurde in Bezug auf Behandlungsgruppen, Körpersystem und bevorzugten Fachbegriff zusammengefasst. AEs wurden auch in Bezug auf den Schweregrad</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		und den Zusammenhang zur Studienmedikation zusammengefasst. Zusätzlich wurde das Auftreten von Todesfällen, SAEs und AEs, welche einen Studienabbruch zur Folge hatten, separat in Bezug auf Behandlungsgruppen, primäre Organsystemklasse und bevorzugten Fachbegriff zusammengefasst.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Amendments.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Es wurde ein Stichprobenumfang von 651 Patienten (217 pro Arm), welche die Studie vollständig abgeschlossen haben, anvisiert. Unter der Annahme einer „Drop-out“-Rate von 10 % wurden 726 Patienten (242 pro Arm) im Verhältnis 1:1:1 randomisiert. Der Stichprobenumfang wurde basierend auf der primären Variablen, Änderung des mittleren diastolischen BDs im Sitzen seit Baseline, berechnet und eine Standardabweichung von 8 mmHg (basierend auf früheren Daten) wurde verwendet.</p> <p>Der Stichprobenumfang wurde berechnet, um eine 90 %-ige „Power“ für den Nachweis von statistischen Signifikanzen für den Vergleich von Aliskiren/Amlodipin gegenüber der Aliskiren Monotherapie zu zeigen - unter der alternativen Hypothese, dass der Behandlungsunterschied bei 2,5 mmHg in jedem der beiden paarweisen Vergleiche für Aliskiren 300 mg-, „Non-responder“ bei einem zwei-seitigen Signifikanzlevel von 0,05 (vgl. frühere Studien, wie VAA489A2201, SPP100A2333, SPP100A2204) liegt.</p> <p>Zu beachten ist, dass auf Grund des hierarchischen Testverfahrens, die „Power“ des zweiten Tests (Aliskiren/Amlodipin 300/5 mg gegen Aliskiren 300mg) unter einer alternativen Hypothese mit einer 2,5 mmHg Differenz bei mindestens 81 % liegen sollte, aber deutlich unter 90 %. Die Berechnung des Stichprobenumfanges wurde mit NQuery Advisor® 5.0 durchgeführt.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Es wurde keine Zwischenanalysen durchgeführt.</p> <p>Keine Regel zum vorzeitigen Abbruch wurde angewandt.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	<p>Um sicherzustellen, dass die Behandlungszuweisung unbefangen und vor Patienten und Prüfpersonal verborgen erfolgt, wurden die folgenden Methoden angewandt. Ein IVRS-Provider erzeugte eine Randomisierungsliste unter Verwendung eines validierten Systems, welches automatisch eine zufällige Zuordnung der Patientennummern zu den Randomisierungsnummern vornahm. Diese Randomisierungsnummern waren mit den verschiedenen Behandlungsarmen, welche wiederum mit den Medikationsnummern verknüpft waren, verbunden. Eine separate Liste mit Medikationsnummern wurde von oder in der Verantwortlichkeit von Novartis Drug Supply Management unter Verwendung eines validierten Systems produziert, welches die Zuweisung der Medikationsnummern zu den Medikationspackungen automatisierte,</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		die jede der Studienmedikamente enthielten. Die Randomisierung wurde nach Zentren gegliedert. Das Randomisierungsschema für die Patienten wurde von einem Mitglied der Biostatistik-Qualitätssicherung überprüft und freigegeben.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde nach Zentren stratifiziert.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung wurde vom IVRS-Anbieter unter Verwendung eines validierten Systems, welches die Randomisierungszuordnung der Behandlungsgruppen zu den Randomisierungsnummern automatisierte, durchgeführt. Das Randomisierungsschema wurde von der Novartis Biostatistik-Qualitätssicherungsabteilung überprüft, freigegeben und unter Verschluss gestellt. Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung streng vertraulich behandelt und waren für niemanden, der in die Studie involviert war, zugänglich.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Jeder Patient wurde eindeutig durch die Kombination der Zentrums- und Patientennummer identifiziert. Die Zentrumsnummern wurden den Studienzentren durch Novartis zugewiesen. Nachdem der Patient die Patienteninformation und –Einwilligungserklärung unterschrieben hatte, rief das Zentrumspersonal bei IVRS an und übermittelte die angeforderten Informationen zur Patientenidentifizierung. Dann erfolgte die Zuweisung der Patientennummer durch IVRS. Zu Visite 4 wurden alle geeigneten Patienten durch IVRS in einen der Behandlungsarme randomisiert. Das Zentrumspersonal rief bei IVRS an und bestätigte, dass alle Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllt waren. IVRS wies dem Patienten eine Randomisierungsnummer zu, welche dazu verwendet wurde, den Patienten mit einem Behandlungsarm zu verknüpfen und welche eine eindeutige Medikationsnummer für die Studienmedikationspackung, die dem Patienten ausgehändigt werden sollte, spezifizierte. Die Randomisierungsnummer wurde dem Anrufer nicht mitgeteilt. Durch einen Anruf bei IVRS erhielt das Zentrumspersonal die Medikationsnummer und konnte die richtige Studienmedikationspackung ermitteln und diese an den Patienten ausgeben. Unmittelbar vor der Medikationsausgabe an den Patienten entfernte das Zentrumspersonal den äußeren Teil der Prüfpräparat-Kennzeichnung (Label) von der Medikationspackung und klebte es auf das Quelldaten-Dokument (Drug Label Form), welches mit der für den Patienten eindeutigen Patienten-Nummer versehen war.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Während der einfach-blinden Aliskiren-“Run-in Phase” waren nur die Patienten in Bezug auf ihre Behandlung verblindet. Sobald die Patienten die Eintrittskriterien für den Eintritt in die doppelblinde Periode erfüllten, waren Patienten, Zentrumspersonal, untersuchende Personen und Datenanalysten in Bezug auf die Behandlung vom Zeitpunkt der Randomisierung an bis zum Datenbankschluss verblindet. Dabei wurden folgende Methoden verwendet: (1) Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung streng vertraulich gehalten und waren für niemanden, der in die Studie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>involviert war, zugänglich.</p> <p>(2) Die Identität der Behandlung wurde durch die Verwendung von Studienmedikation, welche in Verpackung, Kennzeichnung, Erscheinungsbild, Geruch und im zeitlichen Einnahmeschema identisch war, geheim gehalten. Da die Identität der Medikation auf Grund der unterschiedlichen Formen nicht verborgen werden konnte, wurde ein „Double-Dummy“-Design gewählt.</p> <p>Entblindung war nur im Falle von Patienten-Notfällen (vgl. Abschnitt 6.5.9) und bei Studienabschluss vorgesehen.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Studienmedikamente sind in Verpackung, Kennzeichnung, zeitlichem Einnahmeschema, Erscheinungsbild und Geruch alle identisch. Ein „Double Dummy“ Design wurde verwendet, da die Identität der Medikamente auf Grund der unterschiedlichen Formen nicht verborgen werden konnte.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Um die Wirkung der Kombinationen von Aliskiren 300 mg mit Amlodipin 5 mg und 10 mg gegen Aliskiren 300 mg zu untersuchen, wurde eine hierarchische, multiple Teststrategie angewendet. Zuerst wurde Aliskiren/Amlodipin 300/10 mg mit Aliskiren 300 mg auf einem 2-seitigen 0,05 Signifikanzniveau verglichen. Wenn Aliskiren/Amlodipin 300/10 mg statistisch Aliskiren 300 mg überlegen war (d.h. statistisch signifikant zugunsten von Aliskiren/Amlodipin 300/10mg), dann wurde die Wirksamkeit von Aliskiren/Amlodipin 300/10 mg festgesetzt und es wurden weitere Beurteilungen zur Wirksamkeit von Aliskiren/Amlodipin 300/5 mg im Vergleich zu Aliskiren 300 mg auf einem 2-seitigen 0,05 Signifikanzniveau durchgeführt.</p> <p>Die primäre Wirksamkeitsanalyse war ein Behandlungsvergleich von Baseline bis zum Endpunkt in msDBD bei Patienten, welche eine Behandlung mit Aliskiren/Amlodipin 300/5 mg oder Aliskiren/Amlodipin 300/10 mg erhielten, im Vergleich zu Patienten, welche Aliskiren 300 mg bekamen. Das Modell zur primären Wirksamkeitsanalyse war ein 2-Wege- Kovarianzanalyse-Modell (ANCOVA) mit den Faktoren Behandlung und Region und Baseline als Kovariate. Die Daten der Zentren wurden nach Region gebündelt, so dass eine adäquate Patientenzahl für die Analyse zur Verfügung stand.</p> <p>Die primäre Variable wurde ferner für das „Full Analysis Set“ und das „Per-Protokoll Set“ unter Verwendung des primären Modells bei Woche 4 und beim Endpunkt analysiert. Für die „Post-Baseline“ und die „Changes-from Baseline“ Messungen des msDBDs wurde eine zusammenfassende Statistik für die Behandlungsgruppe und den Zeitpunkt dargelegt. Die „Within-Treatment“ Analyse wurde mit einem Ein-Stichproben-t-Test bei Woche 4 und am Endpunkt durchgeführt. Die für msDBD beschriebene Analyse wurde auch für msSBD durchgeführt. Das Ansprechen des Blutdrucks (msDBD <90 mmHg oder ein ≥ 10 mmHg Rückgang im Vergleich zu Baseline) und BD-Kontrolle (msSBD/msDBD < 140/90 mmHg) wurden ebenfalls evaluiert.</p> <p>Das Auftreten und die Häufigkeit von AEs wurden in Bezug auf Behandlungsgruppen, Körpersystem und bevorzugten Fachbegriff zusammengefasst. AEs wurden zusätzlich bezüglich Schweregrad und Beziehung zur Studienmedikation zusammengefasst. Zusätzlich wurde</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		das Auftreten von Todesfällen, SAEs und AEs, welche einen Studienabbruch zur Folge hatten, separat in Bezug auf Behandlungsgruppen, primäre Organsystemklasse und bevorzugten Fachbegriff zusammengefasst.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Zusätzlich wurden zusammenfassende Statistiken für demographische Untergruppen wie Alter (\geq oder <65 Jahre), Geschlecht, Rasse, Region und Ethnizität durchgeführt. Alle unterstützenden Analysen wurden für das „Full Analysis Set“ durchgeführt und für das „Per-Protocol Set“, falls eigens festgelegt. (Keine angepassten Analysen).
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) und b) siehe Tabelle 10-1 und Flussdiagramm c) Das primäre Zielkriterium wurde im Full-Analysis-Set (entspricht ITT) ausgewertet: Ali/Amlo 300/10 mg: n=281 Ali/Amlo 300/5 mg: n=274 Ali 300 mg: n=260
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe zusammenfassende Tabelle 10-1
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	15. Oktober 2008 (“First Patient First Visit”) 28. Mai 2009 (“Last Patient Last Visit”)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

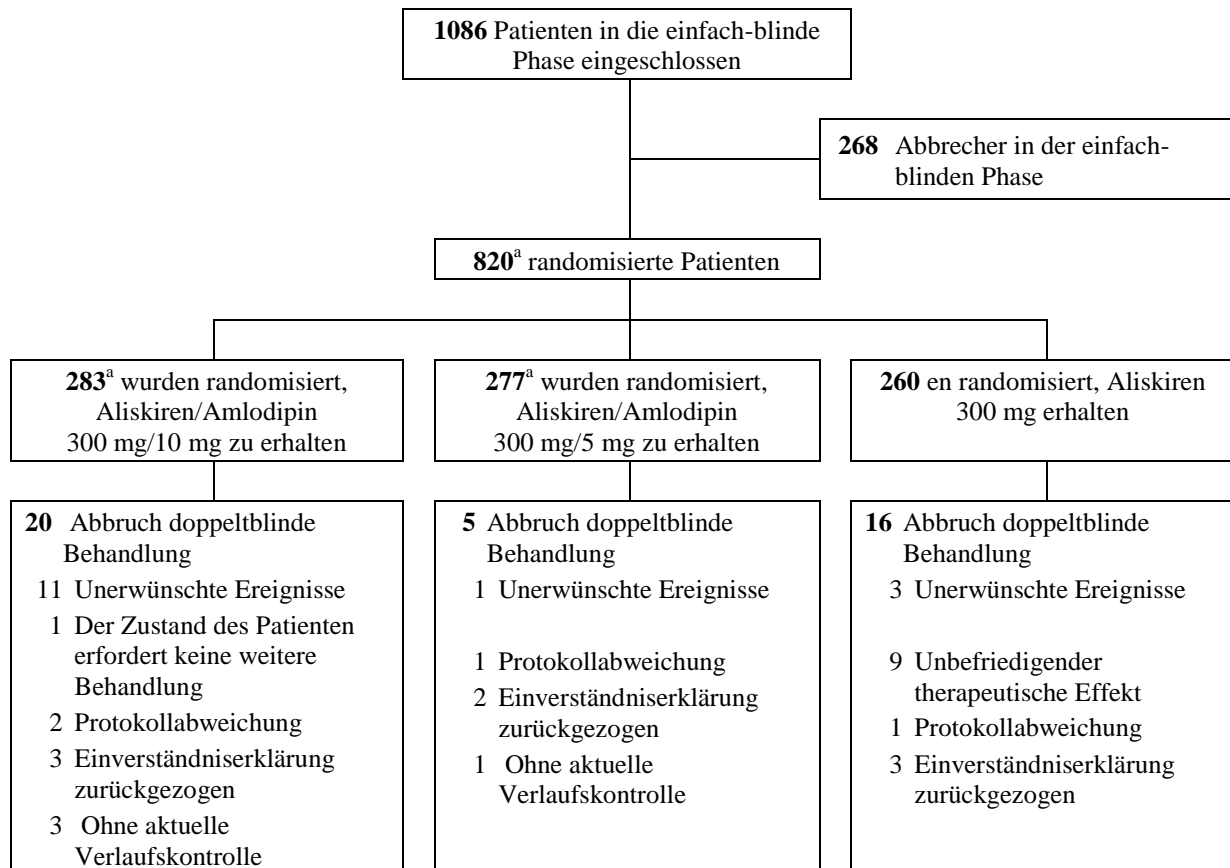
Tabelle 10-1 Patientenverteilung für jeden Behandlungsarm während der doppelt-blinden Phase (nach Eingang in das einfach-blinde Set)

Verteilung	Aliskiren/ Amlodipin 300/10 mg n(%)	Aliskiren/ Amlodipin 300/5 mg n(%)	Aliskiren 300 mg n(%)	Gesamt n(%)
Einfach-blinde Analyse Set				1086
Abgeschlossen einfach-blind				818
Abgebrochen einfach-blind				268
Randomisiertes Analyse Set	283¹	277¹	260	820¹
abgeschlossen	262 (92,6)	271 (97,8)	244 (93,8)	777 (94,8)
abgebrochen	20 (7,1)	5 (1,8)	16 (6,2)	41 (5,0)
Abbruchgrund (doppelt-blind)				
Unerwünschte Ereignisse	11 (3,9)	1 (0,4)	3 (1,2)	15 (1,8)
Unbefriedigender therapeutischer Effekt	0 (0,0)	0 (0,0)	9 (3,5)	9 (1,1)
Patient benötigt keine weitere Studienmedikation	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
Rückzug der Einwilligung durch Patienten	3 (1,1)	2 (0,7)	3 (1,2)	8 (1,0)
Ohne aktuelle Verlaufskontrolle	3 (1,1)	1 (0,4)	0 (0,0)	4 (0,5)
Protokollabweichung	2 (0,7)	1 (0,4)	1 (0,4)	4 (0,5)

Quelle: PT-Tabelle 14.1-1.1 und PT-Tabelle 14.1-1.2

Der Prozentsatz (%) wurde unter Verwendung des randomisierten Analysesets als Bezugsgröße berechnet.

¹ Zwei Patienten (SPA100A2303-0457-00006 und SPA100A2303-0601-00030) wurden fälschlicherweise randomisiert und einer Randomisierung-Nummer zugewiesen (1 Patient in die Aliskiren/Amlodipin 300/10 mg und 1 Patient in die Aliskiren/Amlodipin 300/5 mg Gruppe). Beide Patienten wurden von der einfach-blinden „Run-in“ Periode ausgeschlossen, ohne dass eine Einnahme von doppel-blinder Studienmedikation erfolgte. Daher wurden diese beiden Patienten nicht zu den Patienten, welche in der doppel-blinden Behandlungsphase abgebrochen hatten, gezählt.



^a Zwei Patienten (1 in Ali/Amlo 300/10 und 1 in den Ali/Amlo 300/5-Gruppe) wurden falsch randomisiert und einer Randomisierungsnummer zugeteilt. Beide Patienten brachen ab, ohne Doppelblind-Medikation bekommen zu haben. Daher wurden diese Patienten nicht als Abbrecher der Doppelblind-Medikation gezählt.

Tabelle 4-69 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SPA100A2304

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Das primäre Ziel war der Nachweis der Wirksamkeit von Kombinationstherapien mit Aliskiren/Amlodipin (150/10 mg und 300/10 mg) bei Bluthochdruck-Patienten, die nicht ausreichend auf eine 4-Wochen-Behandlung mit Amlodipin 10 mg ansprachen. Dazu wurde die Hypothese einer überlegenen Reduktion des mittleren diastolischen Blutdrucks im Sitzen (msDBD) zwischen Baseline und Studienende im Vergleich zur Monotherapie mit Amlodipin 10mg getestet.</p> <p>Sekundärziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der Wirksamkeit der Kombinationstherapien mit Aliskiren /Amlodipin (150 / 10 und 300/10 mg) bei Bluthochdruck-Patienten, die nicht ausreichend auf eine 4-Wochen-Behandlung mit Amlodipin 10 mg ansprachen. Dazu wurde die Hypothese der überlegenen Reduktion des mittleren systolischen Blutdrucks (msSBD) im Sitzen zwischen Baseline und Studienende im Vergleich zur Monotherapie mit Amlodipin 10 mg verglichen. • Die Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Aliskiren/Amlodipin-Kombinationen mit (150/10 und 300/10 mg)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>gegenüber Amlodipin 10 mg-Monotherapie bei Bluthochdruck-Patienten, die kein angemessenes Ansprechen des Blutdrucks auf eine 4-Wochen-Behandlung von Amlodipin 10 mg zeigten.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bestimmung des Anteils der Patienten, die zum Studienende den Blutdruckzielwert < 140 / 90 mmHg erreicht haben, bezogen auf alle Kombinationstherapien. • Bestimmung des Anteils der Patienten, die ein Ansprechen im msSBD (msSBD < 140 mmHg oder eine ≥ 20 mmHg Abnahme seit Baseline) am Studienende erreichen, für alle Kombinationstherapien. • Bestimmung des Anteils der Patienten, die ein Ansprechen im msDBD (msDBD < 90 mmHg oder eine ≥ 10 mmHg Abnahme seit Baseline) am Studienende erreichen, für alle Kombinationstherapien. • Prüfung, ob die Kombinationen von Aliskiren/Amlodipin die von Amlodipin induzierten Ödeme vermindern. <p>Exploratives Ziel war es, die Auswirkungen der Behandlung mit Amlodipin allein und in Kombination mit Aliskiren auf Biomarker einschließlich Plasmareninaktivität (PRA) und Plasmareninkonzentration (PRC) zu untersuchen.</p>
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte (1:1:1: Aliskiren/Amlodipin 150/10 mg, Aliskiren/Amlodipin 300/10 mg oder Amlodipin 10mg), doppelblinde, parallele, multizentrische Studie
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	keine Amendments
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschluss:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ambulant Patienten ab 18 Jahren und älter 2. Männliche und weibliche Patienten 3. Patienten mit der Diagnose Bluthochdruck: <ul style="list-style-type: none"> • neu diagnostizierte Patienten oder Patienten, deren Bluthochdruck innerhalb von 4 Wochen vor Visite 1 nicht behandelt wurde, mussten an Visite 1 und 2 einen msDBD von ≥ 95 mmHg und < 110 mmHg haben. • Patienten, deren Bluthochdruck innerhalb von 4 Wochen vor Visite 1 behandelt wurde, mussten einen msDBD von ≥ 90 mmHg und < 110 mmHg bei Visite 2 haben. • Alle Patienten mussten einen msDBP von ≥ 90 mmHg und < 110 mmHg an Visite 5 haben. 4. Patienten, die geeignet und fähig waren an der Studie teilzunehmen und sich, nachdem sie über den Zweck und die Natur der klinischen Prüfung aufgeklärt wurden, damit einverstanden erklärten (schriftliche Einwilligungserklärung). <p>Ausschluss:</p> <p>Patienten mit einem der folgenden Vorkommnisse an Visite 1, 2, 3, 4 oder 5 (sofern nicht anders angegeben) wurden von der Teilnahme an</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>der Studie ausgeschlossen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten, welche zuvor in einer Aliskiren-Studie mit Behandlungsgruppen mit einer Aliskiren/Amlodipin Kombination behandelt wurden und innerhalb des Behandlungszeitraums entweder randomisiert oder eingeschlossen wurden. 2. Schwerer Bluthochdruck (msDBD von ≥ 110 mmHg und/oder msSBD ≥ 180 mmHg). 3. Schwangere oder stillende Frauen, wobei Schwangerschaft als der Zustand einer Frau nach der Empfängnis bis zum Ende der Schwangerschaft definiert wurde und durch einen positiven hCG-Labortest (≥ 5 mIU/ml) bestätigt wurde. <p>Gebärfähige Frauen (WOCBP). Es sei denn, es wurden zwei Methoden zur Empfängnisverhütung verwendet. Die beiden Methoden konnten eine doppelte Barriere-Methode (falls von der lokalen Ethik-Kommission akzeptiert) oder eine Barriere-Methode plus hormonelle Verhütung sein.</p> <p>(Definition WOCBP: alle Frauen, welche physiologisch in der Lage sind, schwanger zu werden, einschließlich Frauen, deren Karriere, Lebensstil oder sexuelle Orientierung den Geschlechtsverkehr mit einem männlichen Partner ausschließt und Frauen, deren Partner durch Vasektomie oder andere Maßnahmen sterilisiert wurden)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Angemessene Barriere-Methoden zur Empfängnisverhütung waren: Diaphragma, Benutzung eines Kondoms durch den Partner, Intrauterinpeessar (Kupfer oder hormonell), Schwamm oder Spermizide. Als hormonelle Kontrazeptiva waren alle vermarkteten empfängnisverhütenden Wirkstoffe, die Östrogen und/oder ein Progestativum enthielten, erlaubt. Eine verlässliche Kontrazeption musste während der gesamten Studie und für 7 Tage nach Studienende aufrechterhalten werden. • Frauen galten als postmenopausal und nicht gebärfähig, wenn sie 12 Monate lang eine natürliche (spontane) Amenorrhoe mit entsprechenden klinischen Profil (z. B. entsprechendes Alter, Vorgeschichte von vasomotorischen Symptomen) vorwiesen oder sechs Monate eine spontane Amenorrhoe mit Serum FSH > 40 mIU/ml [nur USA: und zusätzlich Östradiol < 20 pg/ml] hatten oder eine chirurgische bilaterale Oophorektomie (mit oder ohne Hysterektomie) mindestens sechs Wochen zuvor durchführen lassen. Bei der Oophorectomy allein nur dann, wenn die Gebärfähigkeit durch eine nachfolgende Hormonspiegelmessung ausgeschlossen wurde. <ol style="list-style-type: none"> 5. Vorgeschichte oder Hinweis auf eine sekundäre Form des Bluthochdrucks. 6. Bekannten Keith-Wagener Grad III oder IV hypertensive Retinopathie. 7. Eines der folgenden Vorkommnisse innerhalb von 12 Monaten vor Visite 1: Hypertensive Enzephalopathie, Schlaganfall oder Vorgeschichte einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA), Herzinfarkt, koronare Bypass-Operation oder eine perkutanen Koronarintervention (PCI). 8. Vorhergehende oder aktuelle Diagnose einer Herzinsuffizienz (NYHA Klasse II-IV). 9. Serum-Kaliumwert von $\geq 5,5$ mEq/l (mmol/l) an Visite 1. 10. Patienten mit schlecht kontrolliertem Diabetes mellitus Typ I oder II basierend auf der Einschätzung des Arztes. (Es wurden nur Patienten mit gut kontrolliertem Diabetes mellitus in diese Studie eingeschlossen. Es wurde empfohlen, dass Patienten, die aktuell wegen Diabetes

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>mellitus behandelt wurden, für mindestens 4 Wochen vor Visite 1, auf einer stabilen Dosis antidiabetischer Medikamente eingestellt waren.)</p> <p>11. Aktuelle Angina pectoris, die einer medikamentösen Therapie bedurfte. (Nitrate waren zur Behandlung erlaubt.)</p> <p>12. Herzblock zweiten oder dritten Grades ohne Herzschrittmacher oder potenziell lebensbedrohliche Arrhythmie in den zwölf Monaten vor Visite 1.</p> <p>13. Klinisch symptomatischer Herzklappenfehler an Visite 1.</p> <p>14. Jegliche Medikation, Operation oder medizinischer Zustand, der die Absorption, Distribution, den Metabolismus oder die Ausscheidung der Medikation signifikant verändern könnte, einschließlich, aber nicht beschränkt auf, die folgenden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorgeschichte einer schwerwiegenden Operation des Gastrointestinaltrakts einschließlich Darmresektion (Patienten mit vorheriger bariatrischen Operation > 6 Monate vor Visite 1 durften teilnehmen). • Vorgeschichte einer inflammatorischen Darmerkrankung innerhalb 12 Monaten vor Visite 1. • Aktuelle aktive Gastritis, Duodenal- oder gastrischer Ulkus, oder Vorgeschichte einer gastrointestinalen Blutung innerhalb 3 Monate vor Visite 1. • Nachweis einer hepatischen Erkrankung gemäß folgender Angaben: ALT oder AST Werte über 3 x ULN an Visite 1, Vorgeschichte einer hepatischen Enzephalopathie, Vorgeschichte von Ösophagus-Varizen oder Vorgeschichte eines portokavalen Shunts. • Nachweis einer Beeinträchtigung der Nieren gemäß folgender Angaben: glomeruläre Filtrationsrate (GFR) < 30 ml/min/1.73 m² berechnet mit der MDRD-Formel an Visite 1 oder Dialyse oder nephrotisches Syndrom in der Vorgeschichte. <p>15. Bekannte oder vermutete Kontraindikationen einschließlich Allergien oder Überempfindlichkeit auf Renin-Inhibitoren, Calcium-Kanalblocker oder Substanzen mit ähnlichen chemischen Strukturen in der Vorgeschichte.</p> <p>16. Vorgeschichte einer malignen Erkrankung irgendeines Organsystems, behandelt oder unbehandelt, innerhalb der letzten 5 Jahre, egal ob ein lokales Rezidiv oder Metastasen nachgewiesen werden konnten oder nicht. Ausgenommen waren lokale Basalzellkarzinome der Haut.</p> <p>17. Vorgeschichte oder Nachweis von Drogen- oder Alkoholmissbrauch innerhalb der letzten 12 Monate.</p> <p>18. Jeder operative oder medizinische Zustand, der im Ermessen des Arztes den Patienten mit einem höheren Risiko zur Teilnahme an der Studie zugeordnet hätte, oder das den Patienten davon abhalten könnte, die Anforderungen der Studie zu erfüllen oder die Studie zu beenden.</p> <p>19. Die Einnahme anderer Prüfsubstanzen zum Zeitpunkt des Einschlusses oder innerhalb von 30 Tagen oder 5 Halbwertszeiten vor dem Einschluss, je nach dem was länger war.</p> <p>20. Wenn zu erwarten war, dass der Patient eine der im Protokoll unter Begleitmedikation (Abschnitt 6.5.7) gelisteten Medikationen weiterführen oder damit beginnen wird.</p> <p>21. Vorgeschichte von Non-Compliance bzgl. medizinischer Behandlungen oder Widerwillen, das Studienprotokoll zu befolgen.</p> <p>22. Jeder Umstand, der nach Meinung des Prüfarztes oder des Novartis Monitors die Auswertung und Interpretation der Wirksamkeit und/oder Sicherheit gefährden würde.</p> <p>23. An der Ausführung des Protokolls direkt beteiligte Personen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde weltweit in 100 Zentren in 7 Ländern durchgeführt: Argentinien (3), Deutschland (46), Norwegen (8), Polen (12), Slowakei (10), Schweden (9) und Türkei (12)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Prüfpräparate: zwei verschiedene feste Kombinationsdosen von Aliskiren/Amlodipin: Aliskiren/Amlodipin 150/10 mg Tabletten und Aliskiren/Amlodipin 300/10 mg Tabletten. Die Kontrollsubstanzen waren Monotherapie (Amlodipin 10 mg) und Placebo.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Die primäre Wirksamkeit-Variable war die Veränderung des msDBD-Wertes im Vergleich zu Baseline (Visite 5). Der Zeitpunkt der Primäranalyse war das Studienende unter Verwendung der „last observation carried forward“ (LOCF)-Methode. Sekundäre Wirksamkeitsvariablen (msSBD; BD-Kontrollraten) waren klar definiert. Die Messzeitpunkte an den Visiten waren klar definiert. Die Prüfarzte hatten Zentrums-Initiierungsbesuche. Blutdruck-Messungen wurden mit einem automatisierten Blutdruckmessgerät (z. B. Omron) in Übereinstimmung mit den Richtlinien zur Blutdruckbehandlung durchgeführt. (Bericht der vierten Gruppe der britischen Hypertonie-Gesellschaft, 2004-BHS IV (Williams Et al. 2004)). Blutdruck-Messungen im Sitzen und Stehen wurden zum Zeitpunkt des Talspiegels (24 Stunden ± 3 Stunden nach Dosis-Gabe) gemessen und bei allen Studienvisiten dokumentiert.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Kein Protokoll-Amendment.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Eine Fallzahl von 651 abgeschlossenen Patienten (217 pro Arm) wurde angestrebt. Unter der Annahme einer Dropout-Rate von 10 % wurden 726 Patienten (242 pro Arm) mit einem Randomisierungsverhältnis von 1: 1: 1 zur Randomisierung eingeplant. Die Stichprobengröße wurde basierend auf der primären Variablen berechnet (Veränderung des msDBD-Wertes im Vergleich zu Baseline) und eine Standardabweichung von 8 mmHg (basierend auf älteren Daten) wurde verwendet. Die Fallzahl wurde so berechnet, dass eine 90 % Power zur Erkennung einer statistische Signifikanz für den Vergleich von Aliskiren/Amlodipin gegenüber Amlodipin unter der alternativen Hypothese, dass der Behandlungsunterschied 2,5 mmHg in jedem der zwei paarweisen Vergleiche für Nonresponder zu Amlodipin 10 mg bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 gewährleistet war. Beachten Sie, dass aufgrund der hierarchischen Prüfverfahren die Power für den zweiten Test (Aliskiren/Amlodipin 150/10 mg vs. Amlodipin 10 mg) mindestens 81 % war, aber weit unter 90 % für eine alternative Hypothese von einem Unterschied von 2,5 mmHg ausgehend. Die Fallzahlberechnung wurde mit NQuery Advisor ® 5.0 durchgeführt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Zwischenauswertungen wurden weder geplant noch durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Randomisierungsliste über IVRS
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde stratifiziert nach Zentrum.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Randomisierung 1: 1: 1 Zentrale Randomisierung. Behandlungszuweisung wurde unvoreingenommen und verdeckt für Patient und Zentrumspersonal durchgeführt.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierungsnummern wurden mit dem folgenden Verfahren generiert, um sicherzustellen, dass die Behandlungszuweisung unvoreingenommen und verdeckt für Patient und Zentrumspersonal vorgenommen wird: Der IVRS-Anbieter erstellte mit einem validierten System eine Randomisierungsliste, die die zufällige Zuordnung von Patientennummern zu Randomisierungsnummern automatisierte. Diese Randomisierungsnummern wurden an die verschiedenen Behandlungsgruppen gekoppelt, die wiederum mit Medikationsnummern verknüpft wurden. Eine separate Liste mit Medikationsnummern wurde erstellt von oder unter Verantwortung von Novartis Drug Supply Management mithilfe eines validierten Systems, das die zufällige Zuordnung von Medikationsnummern zu Medikationspackungen, die alle Studienmedikamente enthielten, automatisierte.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Während der einfach-blinden Aliskiren-Run-In-Phase blieben nur die Patienten bezüglich der Identität ihrer Behandlung verblindet. Sobald Patienten die Einschlusskriterien zum Einstieg in die doppelblinde Phase der Studie erfüllt hatten, waren Patienten, Zentrumspersonal, Personen, die Untersuchungen durchführten, und Datenanalysten in Bezug auf die Identität der Behandlung verblindet - vom Zeitpunkt der Randomisierung bis Datenbankschluss und zwar mit den folgenden Methoden: (1) Randomisierungsdaten wurden bis zum Zeitpunkt der Entblindung streng vertraulich gehalten und unzugänglich für jeden Studienbeteiligten aufbewahrt. (2) Die Identität der Behandlungen wurde durch den Gebrauch von Studienmedikation, die alle in Verpackung, Kennzeichnung, Verabreichungszeitplan, Aussehen und Geruch identisch waren,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>verborgen. Ein doppeltes Dummy-Design wurde verwendet, weil die Identität der Medikamente aufgrund ihrer unterschiedlichen Formen nicht verborgen werden konnte.</p> <p>Entblinding fand nur bei Patienten-Notfällen und beim Abschluss der Studie statt.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Identität der Behandlungen wurde durch den Gebrauch von Studienmedikation, die alle in Verpackung, Kennzeichnung, Verabreichungszeitplan, Aussehen und Geruch identisch waren, verborgen. Ein doppeltes Dummy-Design wurde verwendet, weil die Identität der Medikamente aufgrund ihrer unterschiedlichen Formen nicht getarnt werden konnte.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Die primäre Wirksamkeitspopulation (FAS: Full Analysis Set) bestand aus allen randomisierten Patienten. Das einfachblinde Set bestand aus allen eingeschlossenen Patienten, die mindestens einmal die einfachblinde Studienmedikation empfangen haben. Das Safety-Set bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhielten. Das Per-Protokoll Set bestand aus allen FAS-Patienten, die die Studie ohne größere Protokollabweichungen abgeschlossen haben. Die primäre Wirksamkeitsvariable war die Veränderung des msDBD-Wertes im Vergleich zu Baseline (Visite 5). Für jeden Patienten wurde die letzte post-Baseline Messung innerhalb der doppelblinden Phase auf Woche 8 als Endpunkt-Messung für die zu analysierende Variable übertragen. Die primäre Variable am Endpunkt wurde mit einer bidirektionalen Analyse des Kovarianz-Modells mit den zwei Faktoren Behandlung und Region und der Baseline als Kovariate für die FAS –Gruppe analysiert.</p> <p>Die primäre Variable wurde unter Verwendung des primären Modells bei Woche 4, des Endpunkts für FAS und am Endpunkt für das Per-Protokoll Set analysiert. Zusammenfassende Statistiken für Post-Baseline und die Änderungen im Vergleich zu Baseline-Messungen von msDBD-Werten wurden pro Behandlungsgruppe und Zeitpunkt dargestellt. Innerhalb der Behandlungsgruppe wurde die Analyse mit einem ein-Stichproben t-Test an Woche 4 und am Endpunkt durchgeführt. Darüber hinaus wurden auch zusammenfassende Statistiken von demographischen Untergruppen wie Alter (\geq oder $<$ 65 Jahre), Geschlecht, Rasse und Ethnizität bereitgestellt. Für msSBD wurden die gleichen Analysen wie für msDBD durchgeführt.</p> <p>Der Patientenanteil in jeder Behandlungsgruppe, welcher eine Blutdruckkontrolle und ein Ansprechen auf den Zielwert in der doppelblinden Phase erreichte, wurde in Woche 4 und am Endpunkt mithilfe eines logistischen Regressionsmodells mit den Faktoren Behandlung und Region und dem msDBD-Baselinewert als eine Kovariate für das FAS verglichen. Paarweise Behandlungsvergleiche wurden bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 durchgeführt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Zusammenfassende Statistiken von demographischen Untergruppen wie Alter (\geq oder $<$ 65 Jahre), Geschlecht, Rasse und Ethnizität wurden auch zur Verfügung gestellt.
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive	Siehe Tabelle 10-1 und Flow-Chart im Anschluss an diese Tabelle

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) und b) siehe Tabelle 10-1 c) Die Analyse des primären Zielkriterium erfolgte im Full-Analysis-Set (entspricht ITT): Ali/Amlol 300/10 mg: n=277 Ali/Amlol 150/10 mg: n=281 Amlol 10 mg: n=279
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Ja, siehe Tabelle 10-1
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	16. Oktober 2008 (erster Patient erste Visite) 08. Juni 2009 (letzter Patient letzte Visite)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

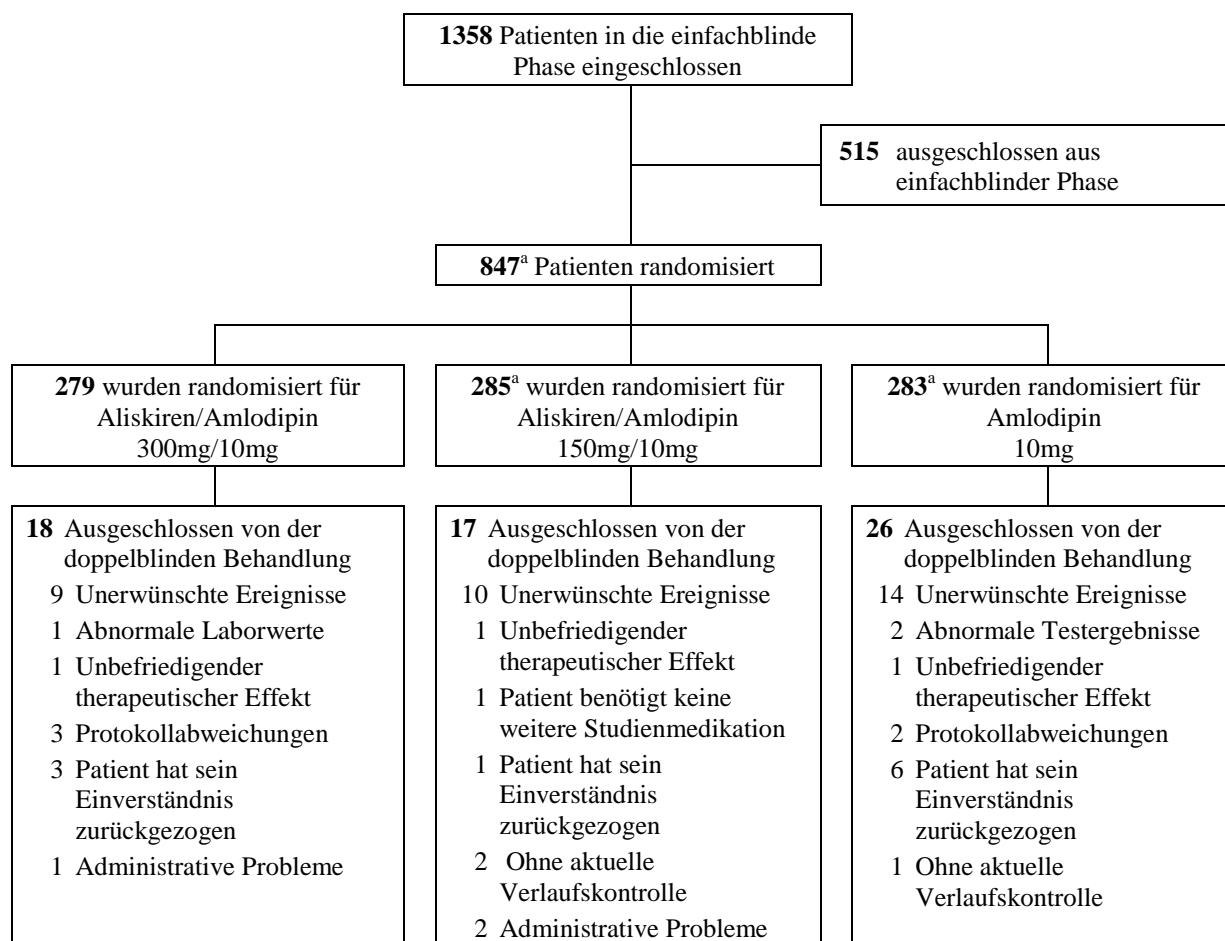
Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

Table 10-1 Patientenverteilung nach Behandlungsgruppen (Randomisierungs-Set)

	Ali/Aml 300/10 mg n (%)	Ali/Aml 150/10 mg n (%)	Aml 10 mg n (%)	Total n (%)
Verteilung				
Einfachblindedes Set				1358
Abgeschlossen				843
Abgebrochen				515
Randomisierungs-Set	279	285 ¹	283 ¹	847 ¹
Abgeschlossen	261 (93,6)	266 (93,3)	255 (90,1)	782 (92,3)
Abgebrochen	18 (6,5)	17 (6,0)	26 (9,2)	61 (7,2)
Grund für den Abbruch				
Unerwünschte Ereignisse	9 (3,2)	10 (3,5)	14 (5,0)	33 (3,9)
Abnormale Laborwerte	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
Abnormale Testergebnisse	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,7)	2 (0,2)
Unbefriedigender therapeutischer Effekt	1 (0,4)	1 (0,4)	1 (0,4)	3 (0,4)
Patient benötigt keine weitere Studienmedikation	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,1)
Patient hat sein Einverständnis zurückgezogen	3 (1,1)	1 (0,4)	6 (2,1)	10 (1,2)
Ohne aktuelle Verlaufskontrolle	0 (0,0)	2 (0,7)	1 (0,4)	3 (0,4)
Administrative Probleme	1 (0,4)	2 (0,7)	0 (0,0)	3 (0,4)
Protokollabweichungen	3 (1,1)	0 (0,0)	2 (0,7)	5 (0,6)

Prozentzahl (%) wurde bezogen auf das Randomisierungs-Set

¹ Vier Patienten wurden fälschlicherweise randomisiert und wurden Randomisierungs-Nummern zugeordnet (2 in die Aliskiren/Amlodipin 150/10 mg Gruppe und 2 in die Amlodipin 10 mg Gruppe). All diese Patienten wurden aus der einfachblinden Phase ausgeschlossen, ohne dass sie irgendeine doppelblinde-Studienmedikation erhalten haben. Deshalb wurden diese Patienten nicht als aus der Doppelblind-Phase ausgeschlossen gezählt.



^a Vier Patienten (2 in Ali/Aml 150/10 und 2 in der Aml-10-Gruppe) wurden fälschlicherweise randomisiert und Ihnen wurden Randomisierungs-Nummern zugewiesen. All diese Patienten wurden ausgeschlossen, ohne dass sie irgendeine doppelblinde Studienmedikation erhalten haben. Deshalb werden diese Patienten nicht als aus der doppelblinden Phase ausgeschlossen gezählt.

Tabelle 4-70 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SPA100A2305

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primärziel: Nachweis, dass bei Patienten mit essentieller Hypertonie die Kombination von Aliskiren/Amlodipin mit einer festen Dosis wirksamer ist verglichen mit einer Monotherapie. Die Hypothese ist hier die überlegene Reduktion des mittleren systolischen Blutdrucks im Sitzen (msDBD) der Kombinationstherapie im Vergleich zur Monotherapie dosisweit von Baseline zum Studienende.</p> <p>Sekundärziele: 1. Nachweis dass bei Patienten mit essentieller Hypertonie die Kombination von Aliskiren/Amlodipin mit einer festen Dosis wirksamer ist als vergleichsweise die Monotherapien.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>2. Bestimmung des Patientenanteils, der einen Kontrollwert des Blutdruckes (msSBD < 140 mmHg und msDBD < 90 mg) beim Endpunkt in allen Behandlungsgruppen erreicht.</p> <p>3. Bestimmung des Patientenanteils, der ein positives Ansprechen auf den diastolischen Blutdruck (msDBD < 90 mg oder ein Absenken von ≥ 10 mmHg ab Baseline) in allen Behandlungsgruppen zeigt.</p> <p>4. Bestimmung des Patientenanteils, der ein positives Ansprechen auf den systolischen Blutdruck (msSBD < 140 mg oder ein Absenken von ≥ 20 mmHg ab Baseline) in allen Behandlungsgruppen zeigt.</p> <p>5. Sicherheit der Aliskiren/Amlodipin-Kombinationen mit fester Dosis (150/5 mg, 150/10 mg, 300/5 mg, und 300/10 mg) bei Patienten mit essentieller Hypertonie.</p> <p>6. Auswertung des 24-Stunden-Blutdruckprofils bei Patienten, die mit Aliskiren oder mit Aliskiren in Kombination mit Amlodipin behandelt wurden, durch Verwendung eines 24-stündigen ambulanten Blutdrucküberwachungsgeräts (ABPM) in einer Patientenuntergruppe.</p> <p>7. Beurteilung der Dämpfung Amlodipin-induzierter Ödeme durch die Kombinationen von Aliskiren/Amlodipin.</p> <p>Explorativziel: Untersuchung des Effektes der Studienbehandlung auf Plasmareninaktivität (PRA) und Plasmarenkonzentration (PRC).</p>
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>randomisiert, doppelblind, Parallelgruppen, multifaktoriell, Placebo-kontrolliert, multizentrisch.</p> <p>Randomisierungsverhältnis 1:1:1:1:1:1:1</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Durch Amendment 1 wurden zwei Ausschlusskriterien des Originalprotokolls überarbeitet und ein sekundäres Studienziel hinzugefügt.</p> <ul style="list-style-type: none"> Im Originalprotokoll wurden Patienten mit unkontrollierter Diabetes mit einem Schwellenwert von > 8 % glykolysiertes HbA1c ausgeschlossen. Dieses Kriterium wurde ersetzt, so dass nun gemäß Einschätzung des Prüfarztes Patienten mit unkontrolliertem Diabetes ausgeschlossen werden konnten. Im Originalprotokoll wurden Patienten mit einem geschätzten GFR von < 45 ml/min/1,73 m² gemäß der MDRD-Formel ausgeschlossen. Dieses Kriterium wurde geändert, so dass Patienten mit einem geschätzten GFR von < 30 ml/min ausgeschlossen werden, was üblicherweise bei schwerer Niereninsuffizienz definiert wird. Ein sekundäres Studienziel wurde hinzugefügt, um den Patientenanteil zu bewerten, der ein positives Ansprechen auf den systolischen Blutdruck (msSBD < 140 mg oder ein Absenken von ≥ 20 mmHg ab Baseline) in allen Behandlungsgruppen zeigt.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> Ambulant behandelte Patienten von mindestens 18 Jahren Patienten mussten vor Visite 3 (Visite 2 oder optionale Visite 201)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>einen msDBD von ≥ 90 mmHg und < 110 mmHg gehabt haben</p> <p>3. Patienten mussten bei Visite 3 (Tag 1 / Randomisierung) einen msDBD von ≥ 95 mmHg und < 110 mmHg gehabt haben</p> <p>4. Alle Patienten mussten während der letzten beiden Visiten der einfach-verblindeten Vorlaufphase (Visite 2 und 3 oder Visite 201 und 3) einen absoluten Unterschied in Höhe von ≤ 10 mmHg beim msDBD gezeigt haben.</p> <p>5. Patienten, die geeignet und fähig sind an der Studie teilzunehmen und sich, nachdem sie über den Zweck und die Natur der klinischen Prüfung aufgeklärt wurden, damit einverstanden erklären.</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <p>Patienten, die eines der folgenden Kriterien bei Visite 1, 2, 201 oder 3 (solange nicht anders angegeben) erfüllten, wurden von der Teilnahme der Studie ausgeschlossen.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten, welche zuvor in einer Aliskiren-Studie mit Behandlungsgruppen aus der Kombination von Aliskiren und Amlodipin behandelt wurden und im Behandlungszeitraum mit der Prüfsubstanz entweder randomisiert oder eingeschlossen wurden. 2. Schwere Hypertonie (msDBD ≥ 110 mmHg und/oder msSBD ≥ 180 mmHg). 3. Schwangere oder stillenden Frauen, wobei Schwangerschaft als der Zustand einer Frau nach der Empfängnis bis zum Ende der Schwangerschaft definiert wird, bestätigt durch einen positiven hCG Labortest (≥ 5 ml U/ml). 4. Gebärfähige Frauen (WOCBP), definiert als Frauen, die physiologisch in der Lage sind, schwanger zu werden, einschließlich Frauen, deren Karriere, Lebensstil oder sexuelle Orientierung den Geschlechtsverkehr mit einem männlichen Partner ausschließt und Frauen, deren Partner durch Vasektomie oder andere Maßnahmen sterilisiert wurden, außer sie benutzen zwei Methoden zur Empfängnisverhütung. Die beiden Methoden könnten eine doppelte Barriere-Methode (soweit dies von der lokalen Ethikkommission akzeptiert wird) oder eine Barriere-Methode plus hormonelle Verhütung sein. <ul style="list-style-type: none"> • Angemessene Barriere-Methoden der Empfängnisverhütung sind: Diaphragma, Kondombenutzung (durch den Partner), Intrauterinpessar (Kupfer oder hormonell), Schwamm oder Spermizide. Hormonale Kontrazeptiva sind alle vermarkteten empfängnisverhütenden Wirkstoffe, die Östrogen und/oder ein Progestativum enthalten. • Eine verlässliche Kontrazeption musste während der gesamten Studie und für 7 Tage nach Studienende aufrechterhalten werden. • Frau galten als postmenopausal und nicht gebärfähig, wenn sie 12 Monate eine natürliche (spontane) Amenorrhoe mit entsprechendem klinischen Profil (z. B. entsprechendes Alter, Vorgeschichte von vasomotorischen Symptomen) vorweisen oder sechs Monate eine spontane Amenorrhoe mit Serum FSH > 40 m IU/ml [nur USA: und zusätzlich Estradiol < 20 pg/ml] vorweisen oder eine chirurgische bilateralen Oophorektomie (mit oder ohne Hysterektomie) mindestens sechs Wochen zuvor durchführen haben lassen. Bei der Oophorektomie allein nur dann, wenn die Gebärfähigkeit durch eine nachfolgende

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Hormonspiegelmessung ausgeschlossen wurde.</p> <p>5. Vorgeschichte oder Hinweis auf eine sekundäre Form des Bluthochdrucks.</p> <p>6. Bekannte Keith-Wagener Grad III oder IV hypertensive Retinopathie.</p> <p>7. Jede Vorgeschichte einer hypertensiven Enzephalopathie oder eines zerebrovaskulären Vorfalls oder Vorgeschichte einer transienten ischämischen Attacke (TIA), eines Myokardinfarkts, einer koronaren Bypass-Operation oder jeglicher perkutaner Koronarinterventionen (PCI).</p> <p>8. Vorhergehende oder aktuelle Diagnose einer Herzinsuffizienz (NYHA Klasse II-IV).</p> <p>9. Serumkaliumwert $\geq 5,3$ mEq/l (mmol/l) an Visite 1.</p> <p>10. Patienten mit nach Einschätzung des Arztes unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ I oder II. Es wurde empfohlen, dass Patienten, die aktuell wegen Diabetes mellitus behandelt werden, für mindestens 4 Wochen vor Visite 1 auf einer stabilen Dosis antidiabetischer Medikamente sind.</p> <p>11. Aktuelle Angina Pectoris, die einer pharmakologischen Therapie bedarf (der Einsatz von Nitraten in der Behandlung war erlaubt.)</p> <p>12. Herzblock zweiten oder dritten Grades ohne Herzschrittmacher oder potentiell lebensbedrohliche Arrhythmie während der 12 Monate vor Visite 1.</p> <p>13. Klinisch symptomatischer Herzklappenfehler an Visite 1.</p> <p>14. Jegliche Medikation, Operation oder medizinischer Zustand, der die Absorption, Distribution, den Metabolismus oder die Ausscheidung der Medikation signifikant verändern könnte, einschließlich, aber nicht beschränkt auf, die folgenden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorgeschichte einer schwerwiegenden Operation des Gastrointestinaltrakts (Patienten mit vorheriger bariatrischer Operation > 6 Monate vor Visite 1 durften teilnehmen). • Vorgeschichte einer inflammatorischen Darmerkrankung in den 12 Monaten vor Visite 1. • Aktuelle aktive Gastritis, Duodenal- oder gastrischer Ulkus oder Vorgeschichte einer gastrointestinalen Blutung in den 3 Monaten vor Visite 1. • Nachweis einer hepatischen Erkrankung gemäß folgender Angaben: ALT- oder AST-Werte über dem 3fachen ULN an Visite 1, Vorgeschichte einer hepatischen Enzephalopathie, Vorgeschichte von Ösophagus-Varizen oder Vorgeschichte eines portokavalen Shunts. • Nachweis einer Beeinträchtigung der Nieren gemäß folgender Angaben: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (GFR) < 30 ml/min/1,73 m² an Visite 1, anamnetisch bekanntes nephrotisches Syndrom oder Dialyse. <p>15. Bekannte oder vermutete Kontraindikationen einschließlich anamnetisch bekannte Allergien oder Überempfindlichkeit auf Renin-Inhibitoren, Calcium-Kanalblocker oder Substanzen mit ähnlichen chemischen Strukturen.</p> <p>16. Vorgeschichte einer behandelten oder unbehandelten malignen Erkrankung irgendeines Organsystems innerhalb der letzten 5 Jahre, egal ob ein lokales Rezidiv oder Metastasen nachgewiesen werden konnten oder nicht. Ausgenommen sind lokale Basalzellkarzinome der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Haut.</p> <p>17. Vorgeschichte oder Nachweis von Drogen- oder Alkoholmissbrauch innerhalb der letzten 12 Monate.</p> <p>18. Jeder operative oder medizinische Zustand, der im Ermessen des Arztes den Patienten mit einem höheren Risiko zur Teilnahme an der Studie eingruppiert hätte oder das den Patienten davon abhalten könnte, die Anforderungen der Studie zu erfüllen oder die Studie zu beenden.</p> <p>19. Die Einnahme anderer Prüfsubstanzen zum Zeitpunkt des Einschlusses oder innerhalb 30 Tagen oder 5 Halbwertszeiten vor dem Einschluss, je nachdem, was länger ist.</p> <p>20. Wenn zu erwarten ist, dass der Patient eine der Medikationen, gelistet in Abschnitt 9.4.7 Begleitmedikation, weiterführen oder damit beginnen wird.</p> <p>21. Vorgeschichte von Non-Compliance bzgl. medizinischer Behandlungen oder Widerwillen das Studienprotokoll zu befolgen.</p> <p>22. Jeder Bedingung, die nach Meinung des Prüfarztes oder des Novartis Monitors die Auswertung und Interpretation der Wirksamkeit und/oder Sicherheit verwirren würde.</p> <p>23. An der Ausführung des Protokolls direkt beteiligte Personen.</p> <p>24. Zusätzliche Ausschlusskriterien für Patienten, die an der ambulanten Blutdruck-Substudie teilnehmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit einem Arm-Umfang von mehr als 42 cm • 3-Schicht- oder Nacht-Arbeiter
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurden in 208 Zentren weltweit durchgeführt: Argentinien (11), Australien (6), Dänemark (14), Finnland (13), Griechenland (7), Italien (23), Kanada (11), Kolumbien (10), Mexiko (5), Panama (2), Peru (10), Rumänien (11), Russland (12), Schweden (10), Spanien (19), Südafrika (17), Taiwan (10), USA (26).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Prüfpräparate: Aliskiren/ Amlodipin-Therapie mit festen Konzentrationen: 150/5 mg-Tabletten 150/10mg-Tabletten 300/5mg-Tabletten 300/10 mg-Tabletten</p> <p>Prüfpräparate im Kontrollarm: Aliskiren 150 mg-Tabletten und Placebo Aliskiren 300 mg-Tabletten und Placebo Amlodipin 5 mg-Tabletten und Placebo Amlodipin 10 mg-Tabletten und Placebo</p> <p>Kontrollpräparat: Placebo</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf.	Die primäre Wirksamkeitsvariable war die Veränderung des mittleren systolischen Blutdrucks im Sitzen (msSBD) ab Baseline (Visite 3) bis zum Endpunkt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Die sekundären Wirksamkeitsvariablen beinhalteten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des msSBD ab Baseline (Visite 3) bis zum Endpunkt, • Anteil an Patienten, die eine Ansprechen auf den diastolischen Blutdruck erzielen (msDBD < 90 mmHg oder mindestens 10 mmHg Senkung des msDBD ab Baseline). • Anteil an Patienten, die eine Ansprechen auf den systolischen Blutdruck erzielen (msSBD < 140 mmHg oder mindestens 20 mmHg Senkung des msSBD ab Baseline). • Anteil Patienten, die eine Blutdruckkontrolle, definiert als msSBD < 140 mmHg und msDBD < 90 mmHg am Endpunkt, erreichen. • Änderung der 24-Stunden-ABPM (diastolisch und systolisch) ab Baseline <p>Blutdruck-Messungen wurden mit einem automatisierten Blutdruckmessgerät (z. B. Omron) in Übereinstimmung mit den Richtlinien zur Blutdruckbehandlung durchgeführt (Bericht des vierten Arbeitskreises der britischen Hypertonie-Gesellschaft, 2004-BHS IV (Williams Et al. 2004)).</p> <p>Blutdruck-Messungen im Sitzen und Stehen wurden zum Zeitpunkt des Talspiegels (24 Stunden ± 3 Stunden nach Dosisgabe) gemessen und bei allen Studienvisiten dokumentiert.</p> <p>Bei den Prüfern wurden Zentrums-Initiierungsvisiten durchgeführt.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Durch Amendment 1 wurden zwei Ausschlusskriterien des Originalprotokolls überarbeitet und ein sekundäres Studienziel hinzugefügt.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Es wurde eine Fallzahl von 1449 Patienten (161 pro Behandlungsarm) angestrebt. Unter Annahme einer 10%-igen Drop-out-Rate wurden 1611 Patienten randomisiert (179 pro Behandlungsarm). Die Fallzahl wurde berechnet basierend auf der primären Variable unter Annahme der Veränderung des msSBD ab Baseline sowie einer Standardabweichung von 8 mmHg (basierend auf vorherigen Daten).</p> <p>Die Fallzahl von 161 abgeschlossenen Patienten pro Gruppe hätte eine 90%-ige Power bei der alternativen Hypothese, dass die Kombination zu den beiden entsprechenden Monotherapiebehandlungen unterschiedlich ist. Hierbei wurde ein Behandlungsunterschied von 3,2 mmHg und eine zweiseitige Signifikanzniveau von 0,05 angenommen. Diese Fallzahl hätte eine mindestens 90%-ige Power für den Hungs AVE-Test (Hung 2000).</p> <p>Überdies würde die Fallzahl für jede paarweisen Vergleich eine 90%-ige Power bei der Alternativhypothese von einem 3 mmHg Behandlungsunterschied bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 haben.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurde keine Interimsanalyse geplant oder durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Randomisierungsliste über "Interactive Voice Responding System (IVRS)"
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Es liegen keine Informationen im Studienbericht vor.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Randomisierung von 1:1:1:1:1:1:1:1, sie erfolgte zentral. Behandlungszuweisung wurde unvoreingenommen und verdeckt für Patient und Zentrumspersonal durchgeführt.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Zu Visite 3 wurden alle geeigneten Patienten durch das „Interactive Voice response System (IVRS)“ randomisiert und in einen der Behandlungsarme zugewiesen. IVRS wurde von dem Prüfer oder seiner/ihrer Beauftragten nach der Bestätigung über das Erfüllen der Ein- und Ausschlusskriterien angerufen und IVRS teilte dem Patienten eine Randomisierungsnummer zu, um den Patienten zu einem Behandlungsarm zuzuteilen und spezifizierte eine einmalige Medikationsnummer für die erste Packung der Studienmedikation, die dem Patienten ausgehändigt wurde. Die Randomisierungsnummer wurde dem Anrufer nicht mitgeteilt. Die Randomisierungsnummern wurden mit dem folgenden Verfahren generiert, um sicherzustellen, dass die Behandlungszuweisung unvoreingenommen und verdeckt für Patient und Zentrumspersonal war. Der IVRS-Anbieter erstellte mit einem validierten System eine Liste zur Patientenrandomisierung, die die zufällige Zuordnung von Patientennummern auf Randomisierungsnummern automatisierte.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Während der einfach-verblindeten Vorlaufphase waren lediglich Patienten gegenüber der Art der Behandlung verblindet. Sobald die Patienten die Einschlusskriterien erfüllten, um in die doppelblinde Behandlungsphase zu gelangen, blieben a) Patienten, b) Prüfpersonal, c) Personen, die die Untersuchungen durchführten, und Datenanalytiker gegenüber der Art der Behandlung vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Datenbankschluss verblindet, indem die folgenden Methoden verwendet wurden: 1. Daten zur Randomisierung wurden bis zum Zeitpunkt der Entblindung strikt geheim gehalten und waren nur autorisiertem Personal zugänglich. 2. Die Identität der Behandlung wurde verdeckt, indem Studienmedikation verwendet wurde, die in Verpackung, Labeling, Schema der Verabreichung, Aussehen und Geruch identisch war. Ein Doppel-Dummy-Design wurde verwendet, da die Identität der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Medikation auf Grund Ihrer unterschiedlichen Form nicht verborgen werden konnte. Eine Entblindung fand nur im Patientennotfall und zum Abschluss der Studie statt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Identität der Behandlung wurde verdeckt, indem Studienmedikation verwendet wurde, die in Verpackung, Labeling, Schema der Verabreichung, Aussehen und Geruch identisch war. Ein Doppel-Dummy Design wurde verwendet, da die Identität der Medikation auf Grund Ihrer unterschiedlichen Form nicht verborgen werden konnte.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Die primäre Wirksamkeitsanalyse führte zur Beurteilung, ob beide Monotherapiebehandlungen (Aliskiren und Amlodipin) zu einer Gesamtwirkung der Blutdrucksenkung der Kombinationstherapie beitragen. Die primäre Variable zum Endpunkt wurde durch Hungs AVE-Test analysiert. Falls dieser statistisch signifikant ausfiel (zugunsten der Kombinationstherapie), musste geschlussfolgert werden, dass die Aliskiren/Amlodipin-Kombinationstherapie beim Senken des msDBD von Baseline zum Endpunkt überlegener im Vergleich zu den Aliskiren- und Amlodipin-Monotherapien ist.</p> <p>Falls der AVE-Test positiv war, mussten weitere Analysen durchgeführt werden, um die zusätzlichen Effekte für eine gegebene Aliskiren/Amlodipin-Kombinationstherapie-Dosis aufgrund der entsprechenden Monotherapie Dosen zu quantifizieren. Die primäre Wirksamkeitsvariable beim Endpunkt musste mittels einer Zweigeanalyse eines Kovarianzmodells analysiert werden. Hierbei waren Behandlung und Region zwei Faktoren, und die Baseline Kovariate. Die Regionen waren vorgegeben, bevor ein Entblinden der Behandlungs-codes für eine Analyse erfolgte. Alle paarweisen Behandlungsvergleiche mussten auf diesem Model basieren.</p> <p>Für eine gegebene Kombinationsdosis bestand die zu testende Nullhypothese darin, ob die Kombinationsdosis bestenfalls so gut wie eine seiner entsprechenden Monotherapie Dosen war im Gegensatz dazu, ob die Kombination besser war als jede der Monotherapien. Der statistische Test für jeden paarweisen Vergleich musste mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 durchgeführt werden. 95%-ige Konfidenzintervalle wurden vorausgesetzt, um Zusatzeffekte für die Kombinationsdosen zu quantifizieren. Die Kombinationsdosis wurde gegenüber der Monotherapie als überlegen betrachtet, wenn das Ergebnis zu Gunsten der Kombination war. Unter den individuellen Kombinationsdosen wurde die entsprechende maximale (Aliskiren/Amlodipin 300/10 mg) als primäre spezifiziert.</p> <p>Die gleichen Analysen wie für msDBD wurden auch für msSBD durchgeführt. Andere sekundäre Wirksamkeitsvariablen beinhalteten die Analyse zum Ansprechen des Blutdrucks, auf die Kontrolle des Blutdrucks oder die Ergebnisse der 24-Stunden ambulanten Blutdruckmessung (beispielsweise bei Tag und Nacht, Verhältnis von Spitzen- zum Talwert). Eine Oberflächenanalyse erster Ordnung des Ansprechens mit der Dosis als Prädiktorvariable wurde durchgeführt, wobei alle Behandlungen für die Veränderung des mittleren diastolischen Blutdrucks im Sitzen von Baseline zum Endpunkt berücksichtigt wurden, um den Zusammenhang zwischen dem blutdrucksenkenden Effekt und der Dosis zu untersuchen.</p> <p>Der Test für den Lack-of-Fit wurde bei einem Signifikanzniveau von 0,1 durchgeführt. Falls dieser statistisch signifikant war, wurde ein</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Dosis-Response-Surface zweiter Ordnung in Betracht gezogen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Ein Ergänzungsmodell mit Behandlung nach Region und nach Baseline-Bedingungen wurden dem primären Modell hinzugefügt. Hierbei waren Behandlung und Region zwei Faktoren und die Baseline die Kovariate. Das Ergänzungsmodell musste genutzt werden, um die Interaktionen von Behandlung nach Region sowie nach Baseline zu bewerten. Überdies wurde zusammenfassende Statistik nach demographischen Subgruppen wie Region, Alter (\geq oder $<$ 65 Jahre), Geschlecht und ethnischer Gruppe zur Verfügung gestellt.
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	siehe Tabelle 10-1 und darunter stehendes Flussdiagramm.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) und b) siehe Tabelle 10-1. c) Die Analyse des primären Zielkriteriums erfolgte im Full-Analysis-Set (entspricht ITT): Placebo: n=198 Ali 150 mg: n=193 Ali 300 mg: n=201 Amlo 5 mg: n=184 Amlo 10 mg: n=179 Ali/Amlo 150/5 mg: n=179 Ali/Amlo 150/10 mg: n=179 Ali/Amlo 300/5 mg: n=175 Ali/Amlo 300/10 mg: n=183
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Ja, siehe Tabelle 10-1.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	22. September 2008 (first patient first visit) 27. Mai 2009 (last patient last visit)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Tabelle 10-1 Patientenverteilung für jede Behandlungsgruppe während der doppelblinden Phase

Verteilung	Placebo N (%)	Ali 150 mg N (%)	Ali 300 mg N (%)	Aml 5 mg N (%)	Aml 10 mg N (%)	Ali/Aml 150/5 mg N (%)	Ali/Aml 150/10 mg N (%)	Ali/Aml 300/5 mg N (%)	Ali/Aml 300/10 mg N (%)	Total N (%)
Eingeschlossen										2694
Randomisiert	198 (100,0)	195 (100,0)	203 (100,0)	185 (100,0)	181 (100,0)	181 (100,0)	183 (100,0)	178 (100,0)	184 (100,0)	1688 (100,0)
Abgeschlossen	168 (84,4)	175 (89,7)	184 (90,6)	173 (93,5)	162 (89,5)	169 (93,4)	170 (92,9)	168 (94,4)	170 (92,4)	1539 (91,2)
Abgebrochen	30 (15,2)	19 (9,7)	19 (9,4)	12 (6,5)	19 (10,5)	12 (6,6)	11 (6,0)	10 (5,6)	14 (7,8)	146 (8,6)
Gründe für den Abbruch (doppelblind)										
Unerwünschte Ereignisse	3 (1,5)	3 (1,5)	1 (0,5)	2 (1,1)	7 (3,9)	3 (1,7)	4 (2,2)	1 (0,6)	4 (2,2)	28 (1,7)
Abnormale Laborwerte	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	2 (0,1)
Abnormale Testergebnisse	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,1)
Unbefriedigender therapeutischer Effekt	17 (8,6)	8 (4,1)	8 (3,9)	4 (2,2)	2 (1,1)	2 (1,1)	1 (0,5)	1 (0,6)	2 (1,1)	45 (2,7)
Patient benötigt keine weitere Studienmedikation mehr	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
Patient zieht Einverständnis zurück	4 (2,0)	2 (1,0)	4 (2,0)	3 (1,6)	4 (2,2)	4 (2,2)	3 (1,6)	2 (1,1)	4 (2,2)	30 (1,8)
Ohne aktuelle Verlaufskontrolle	0 (0,0)	2 (1,0)	4 (2,0)	1 (0,5)	2 (1,1)	2 (1,1)	0 (0,0)	3 (1,7)	1 (0,5)	15 (0,9)
Administrative Probleme	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
Protokollabweichung	5 (2,5)	3 (1,5)	1 (0,5)	2 (1,1)	3 (1,7)	1 (0,6)	2 (1,1)	2 (1,1)	3 (1,6)	22 (1,3)

Quelle: PT-Tabelle 14, 1-1.1 und PT-Tabelle 14, 1-1.2
 Prozentsatz (%) ist bezogen auf das Randomisations-Set.

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

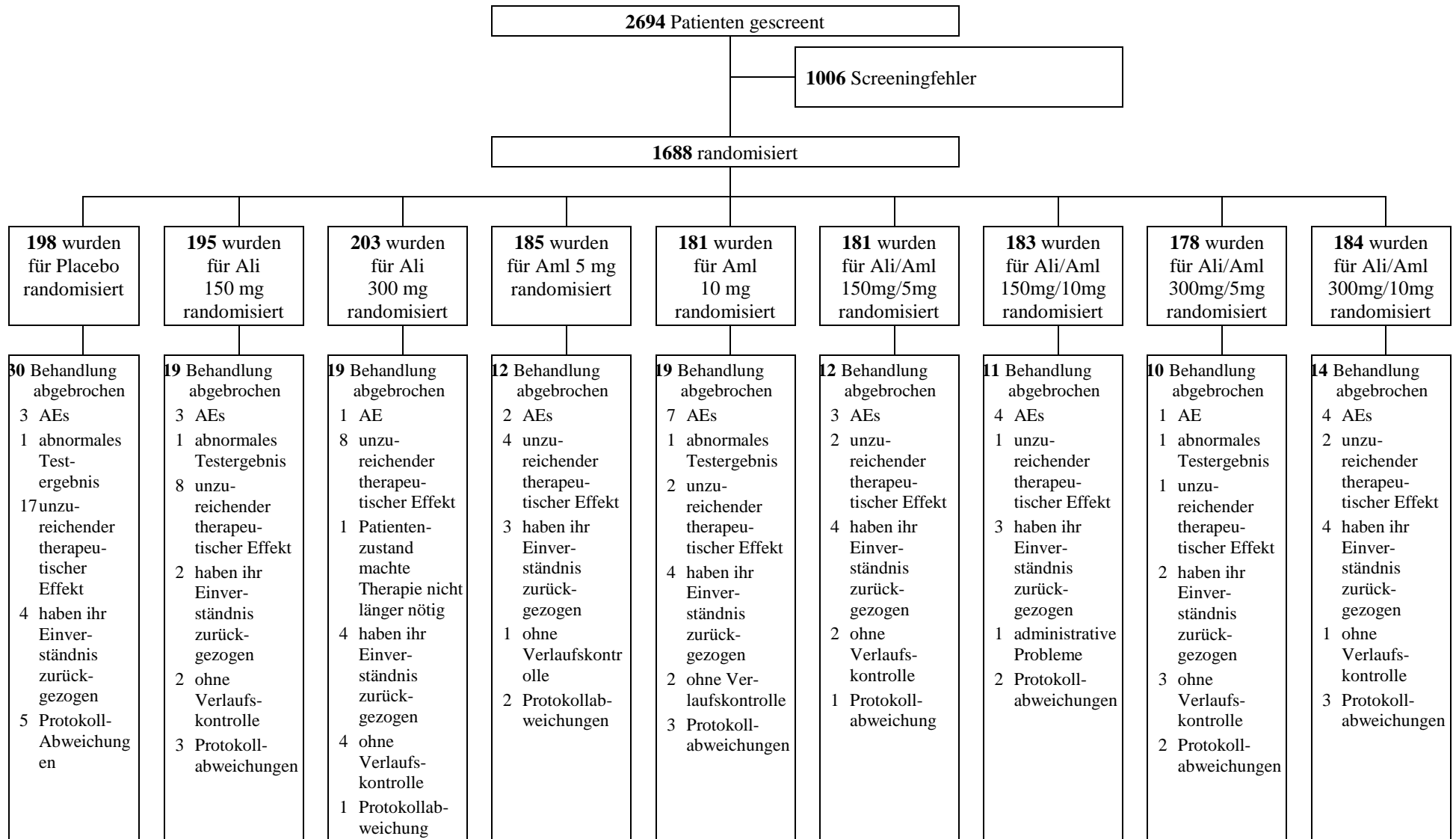


Tabelle 4-71 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SPA100A2306

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Das primäre Ziel dieser Studie war der Vergleich des BD-senkenden Effekts der Kombination von Aliskiren/Amlodipin 300/10 mg gegen Amlodipin Monotherapie 10 mg bei Patienten mit mäßigem bis schwerem Bluthochdruck durch Testen der Hypothese, dass die Kombination von Aliskiren/Amlodipin eine überlegene Senkung des mittleren systolischen Blutdrucks im Sitzen (msSBD) ab Baseline nach 8-wöchiger Behandlung bewirkt.</p> <p>Sekundäre Ziele Die Beurteilung des BD-senkenden Effekts der Aliskiren/Amlodipin 300/10 mg Kombination gegen Amlodipin Monotherapie 10 mg auf die Veränderung des mittleren diastolischen Blutdrucks im Sitzen (msDBD) nach Baseline, nach 8 Wochen Behandlung.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Beurteilung des Anteils an Patienten in beiden Studienarmen, die eine Kontrolle des Blutdrucks (msSBD < 140 mmHg und msDBD < 90 mmHg) nach 8 Wochen Behandlung erreichen. • Die Beurteilung des Anteils an Patienten in beiden Studienarmen, die ein Ansprechen des systolischen Blutdrucks (msSBD < 140 mmHg oder eine Reduktion \geq 20 mmHg ab Baseline) nach 8 Wochen Behandlung erreichen. • Die Beurteilung des Anteils an Patienten in beiden Studienarmen, die ein Ansprechen des diastolischen Blutdrucks (msDBD < 90 mmHg oder eine Reduktion \geq 10 mmHg ab Baseline) nach 8 Wochen Behandlung erreichen. • Die Beurteilung, ob die Kombinationen von Aliskiren/Amlodipin die Amlodipin-induzierten Ödeme vermindert. • Die Beurteilung der Gesamtsicherheit und Verträglichkeit der Aliskiren/Amlodipin 300/10 mg Kombination verglichen mit der Amlodipin Monotherapie 10 mg Behandlung bei Patienten mit mäßigem bis schwerem Bluthochdruck. <p>Explorative Ziele Die Untersuchung des Einflusses der Behandlung mit einer Aliskiren/Amlodipin Kombinationsbehandlung gegen Amlodipin Monotherapie auf die Biomarker, die im Zusammenhang mit Bluthochdruck, Bluthochdruck bedingter Nierendysfunktion oder Arteriosklerose einschließlich Plasmareninaktivität (PRA), Plasmareninkonzentration (PRK) und Asymmetrischem Dimethylarginin aus dem Serum (ADMA) stehen.</p>
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Randomisierte, doppel-blinde, Parallelgruppen, Placebokontrollierte, multizentrische Studie</p> <p>Randomisierung 1:1 zur freien Kombination von Aliskiren/Amlodipin 300/10 oder Monotherapie mit Amlodipin</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		10 mg
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine. Eine kleine redaktionelle Diskrepanz im Hinblick auf die Studienmedikation wurde korrigiert.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschluss</p> <p>Patienten, die für den Einschluss in die Studie teilnahmeberechtigt waren, mussten alle folgenden Kriterien erfüllen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ambulant behandelte Patienten ≥ 18 Jahre. 2. Patienten mit der Diagnose einer mäßigen bis schweren Hypertension definiert als msSBD ≥ 160 mmHg und < 200 mmHg zu Visite 2. 3. Patienten, die geeignet und fähig sind an der Studie teilzunehmen und sich, nachdem sie über den Zweck und die Natur der klinischen Prüfung aufgeklärt wurden, damit einverstanden erklärten. <p>Ausschluss</p> <p>Patienten, die eines der folgenden Kriterien erfüllten, wurden von der Teilnahme der Studie ausgeschlossen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten, welche zuvor in einer Aliskiren-Studie mit Behandlungsgruppen aus der Kombination von Aliskiren und Amlodipin behandelt wurden und in den Behandlungszeitraum mit der Prüfsubstanz entweder randomisiert oder eingeschlossen wurden. 2. Schwerer Bluthochdruck, definiert als msSBD ≥ 200 mmHg und/oder msDBD ≥ 120 mmHg. 3. Patienten, die eine Kombination von 3 oder mehr Antihypertensiva erhielten. Fixe Kombinationen von 2 oder mehr Substanzen wurden als 2 Substanzen betrachtet. 4. Schwangere oder stillende Frauen, wobei Schwangerschaft als der Zustand einer Frau nach der Empfängnis bis zum Ende der Schwangerschaft definiert wurde, bestätigt durch einen positiven hCG Labortest (≥ 5 mIE/ml). 5. Gebärfähige Frauen, definiert als Frauen, die physiologisch in der Lage sind schwanger zu werden, einschließlich Frauen, deren Karriere, Lebensstil oder sexuelle Orientierung den Geschlechtsverkehr mit einem männlichen Partner ausschließt und Frauen, deren Partner durch Vasektomie oder andere Maßnahmen sterilisiert wurden, es sei denn ,sie benutzen zwei Methoden zur Empfängnisverhütung. Die beiden Methoden konnten eine doppelte Barriere-Methode (soweit dies von der lokalen Ethik-Kommission akzeptiert wird) oder eine Barriere-Methode plus hormonelle Verhütung sein. <p>• Angemessene Barriere-Methoden der Empfängnisverhütung sind: Diaphragma, Kondombenutzung (durch den Partner), Intrauterinpressar (Kupfer oder hormonell), Schwamm oder Spermizide. Hormonale Kontrazeptiva sind alle vermarkteten empfängnisverhütenden Wirkstoffe, die ein Östrogen und/oder ein</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Progestativum enthalten. Eine verlässliche Kontrazeption musste während der gesamten Studie und für 7 Tage nach Studienende aufrechterhalten werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Frauen galten als postmenopausal und nicht gebärfähig, wenn sie zwölf Monate eine natürliche (spontane) Amenorrhoe mit entsprechendem klinischen Profil (z. B. entsprechendes Alter, Vorgeschichte von vasomotorischen Symptomen) vorwiesen oder sechs Monate eine spontane Amenorrhoe mit Serum FSH > 40 mIE/ml [nur USA: und zusätzlich Estradiol < 20 Pg/ml] vorwiesen oder eine chirurgische bilaterale Oophorektomie (mit oder ohne Hysterektomie) mindestens sechs Wochen zuvor hatten durchführen lassen. Bei der Oophorektomie allein nur dann, wenn die Gebärfähigkeit durch eine nachfolgende Hormonspiegelmessung ausgeschlossen wurde. <p>6. Vorgeschichte oder Hinweis auf eine sekundäre Form des Bluthochdrucks.</p> <p>7. Bekannte Keith-Wagener Grad III oder IV hypertensive Retinopathie.</p> <p>8. Jede Vorgeschichte einer hypertensiven Enzephalopathie oder eines zerebrovaskulären Vorfalls, oder Vorgeschichte einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA), eines Myokardinfarkts, einer koronaren Bypassoperation oder jeglicher perkutaner Koronarintervention (PCI) innerhalb der letzten 12 Monate vor Visite 1.</p> <p>9. Vorhergehende oder aktuelle Diagnose einer Herzinsuffizienz (NYHA Klasse II-IV).</p> <p>10. Serum Kalium \geq 5,3 mEq/L (mmol/L) an Visite 1.</p> <p>11. Patienten mit - nach Ermessen des Arztes - unkontrolliertem Diabetes mellitus Typ I oder II. Es wurden nur Patienten mit gut kontrolliertem Diabetes mellitus in diese Studie eingeschlossen. Es wurde empfohlen, dass Patienten, die aktuell wegen Diabetes mellitus behandelt wurden, sich für mindestens 4 Wochen vor Visite 1 auf einer stabilen Dosis antidiabetischer Medikamente befanden.</p> <p>12. Aktuelle Angina Pectoris, die einer pharmakologischen Therapie bedurfte (der Einsatz von Nitraten in der Behandlung war erlaubt.)</p> <p>13. Herzblock zweiten oder dritten Grades ohne Herzschrittmacher</p> <p>14. Vorhofflimmern oder Vorhofflattern an Visite 1, oder potentiell lebensbedrohliche Arrhythmie während 12 Monaten vor Visite 1.</p> <p>15. Klinisch symptomatische Herzklappenkrankheit an Visite 1.</p> <p>16. Jegliche Medikation, Operation oder medizinischer Zustand, der die Absorption, Distribution, den Metabolismus oder die Ausscheidung der Medikation signifikant verändern könnte, einschließlich, aber nicht beschränkt auf die folgenden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorgeschichte einer schwerwiegenden Operation des Gastrointestinaltrakts, eine Darmresektion einschließlich (Patienten mit vorherigem bariatrischen Eingriff > 6 Monate vor Visite 1 durften teilnehmen). • Vorgeschichte einer inflammatorischen Darmerkrankung während 12 Monaten vor Visite 1. • Aktuelle aktive Gastritis, Duodenal- oder gastrisches Ulkus, oder Vorgeschichte einer gastrointestinalen Blutung während 3 Monaten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>vor Visite 1.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nachweis einer hepatischen Erkrankung gemäß folgender Angaben: ALT oder AST Werte über 3xULN an Visite 1, Vorgeschichte einer hepatischen Enzephalopathie, Vorgeschichte von Ösophagus-Varizen oder Vorgeschichte eines portokavalen Shunts. • Nachweis einer Beeinträchtigung der Nieren gemäß folgender Angaben: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (GFR) < 45 ml/min/1.73 m² anhand der MDRD Formel an Visite 1, oder Dialyse oder nephrotisches Syndrom in der Vorgeschichte. <p>17. Bekannte oder vermutete Kontraindikationen einschließlich Allergie oder Überempfindlichkeit auf Renin-Inhibitoren, Calcium-Kanalblocker oder Substanzen mit ähnlichen chemischen Strukturen in der Vorgeschichte.</p> <p>18. Vorgeschichte einer malignen Erkrankung irgendeines Organsystems, behandelt oder unbehandelt, innerhalb der letzten 5 Jahre, egal ob ein lokales Rezidiv oder Metastasen nachgewiesen werden konnten oder nicht. Ausgenommen waren lokale Basalzellkarzinome der Haut.</p> <p>19. Vorgeschichte oder Nachweis von Drogen- oder Alkoholmissbrauch innerhalb der letzten 12 Monate.</p> <p>20. Jeder operative oder medizinische Zustand, der nach Ermessen des Arztes den Patienten einem höheren Risiko bei der Teilnahme an der Studie ausgesetzt hätte, oder der den Patienten davon hätte abhalten können, die Anforderungen der Studie zu erfüllen oder die Studie zu beenden.</p> <p>21. Die Einnahme anderer Prüfsubstanzen zum Zeitpunkt des Einschlusses oder innerhalb von 30 Tagen oder 5 Halbwertszeiten vor dem Einschluss, je nach dem was länger war.</p> <p>22. Wenn zu erwarten war, dass der Patient eine der Medikationen, die in Abschnitt 6.5.7 Begleitmedikation gelistet sind, weiterführen oder damit beginnen würde.</p> <p>23. Vorgeschichte von Non-Compliance bzgl. medizinischer Behandlungen oder Widerwilligkeit, das Studienprotokoll zu befolgen.</p> <p>24. Jede Bedingung, die nach Meinung des Prüfarztes oder des Novartis Monitors die Auswertung und Interpretation der Wirksamkeit und/oder Sicherheit verwischen würde.</p> <p>25. An der Ausführung des Protokolls direkt beteiligte Personen.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde weltweit in den folgenden Ländern (Anzahl der jeweils beteiligten Zentren) durchgeführt: Deutschland (22), Russland (14), Spanien (9), Philippinen (8), Rumänien (4), Singapur (2).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Prüfpräparate: Aliskiren 150 mg Tabletten, 300 mg Tabletten; Amlodipin 5 mg Kapseln, 10mg Kapseln und Placebo
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien,	Die primäre Wirksamkeitsvariable war die Veränderung des mittleren systolischen Blutdrucks im Sitzen (msSBD) ab Baseline (Visite 2).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	<p>Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p>Der primäre Analysezeitpunkt war der Endpunkt. Diese Analyse wurde auf Grundlage des primären Wirksamkeitssets (FAS ausgenommen Zentrum 402) durchgeführt.</p> <p>Sekundäre Wirksamkeitsvariablen beinhalteten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des msDBD ab Baseline bis zum Endpunkt. • Anteil an Patienten, die eine Blutdruckkontrolle, definiert als msSBD < 140 mmHg oder msDBD < 90 mmHg am Endpunkt, erreichten. Basierend auf dem korrespondierenden sekundären Endpunkt, war dies die einzige Blutdruckkontrolle, die zur Analyse in der Studienpopulation herangezogen wurde. • Anteil an Patienten, die zum Endpunkt ein Ansprechen des systolischen Blutdrucks erreichten, definiert als msSBD < 140 mmHg oder eine Reduktion \geq 20 mmHg ab Baseline. • Anteil an Patienten, die zum Endpunkt ein Ansprechen des diastolischen Blutdrucks erreichten, definiert als msDBD < 90 mmHg oder eine Reduktion \geq 10 mmHg ab Baseline. <p>Diesen Analysen wurden basierend auf dem FAS, ausgenommen Zentrum 402, durchgeführt.</p> <p>Blutdruck-Messungen wurden mit einem automatisierten Blutdruckmessgerät (z. B. Omron) in Übereinstimmung mit den Richtlinien zur Blutdruckbehandlung durchgeführt: Bericht des vierten Arbeitskreises der britischen Hypertonie-Gesellschaft, 2004-BHS IV (Williams Et al. 2004). Das Gerät hat die Validierungsstandards erfüllt, die von der „American Association for the Advancement of Medical Instrumentation“ und der britischen Hypertonie-Gesellschaft zusammengefasst wurden und ist eines der Geräte, die für die Verwendung von der Europäischen Gesellschaft für Hypertension empfohlen werden (O’Brien, et al 2001).</p> <p>Blutdruck-Messungen im Sitzen und Stehen wurden zum Zeitpunkt des Talspiegels (24 Stunden \pm 3 Stunden nach Dosisgabe) gemessen und bei allen Studienvisiten dokumentiert.</p> <p>Bei den Prüfern wurden Zentrums-Initiierungsvisiten durchgeführt.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Das primäre Analysenset war das FAS, ausgenommen Zentrum 402 (schwerwiegendes wissenschaftliches Fehlverhalten). Alle Wirksamkeitsanalysen, sofern nicht anderweitig beschrieben, wurden basierend auf dem FAS, ausgenommen Zentrum 402, durchgeführt. Die Robustheit der Analyseergebnisse zwischen den Behandlungen bezüglich des Ein/Ausschlusses von Zentrum 402 wurde mittels einer Sensitivitätsanalyse, d.h. durch Reproduktion von Ergebnissen des FAS, getestet.</p>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Eine Fallzahl von 410 abgeschlossenen Patienten (205 pro Arm) wurde angestrebt. Unter der Annahme einer Dropout-Rate von 15%, wurden 484 Patienten (242 pro Arm) mit einem gleichen Randomisierungsverhältnis von 1:1 randomisiert.</p> <p>Die Fallzahl wurde basierend auf der primären Variablen, des mittleren systolischen Blutdrucks im Sitzen ab Baseline kalkuliert und eine Standardabweichung von 14 mmHg (basierend auf vorherigen Daten) wurde verwendet. Die Fallzahl wurde so berechnet, dass eine 90%ige Power gewährleistet war, um eine statistische Signifikanz für den Vergleich zu ermitteln.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		(Aliskiren/Amlodipin Therapie gegen Amlodipin-Monotherapie), unter der Alternativhypothese, dass der Behandlungsunterschied 4,5 mmHg bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 betrug. Der nQuery Advisor 5.0 wurde zur Berechnung der Fallzahl verwendet.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden keine Interimsanalysen geplant oder durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Randomisierungsliste über "Interactive Voice Responding System" (IVRS)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde nach Zentrum stratifiziert.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Randomisierung von 1:1 Zentrale Randomisierung Behandlungszuweisung wurde unvoreingenommen und verdeckt für Patienten und Zentrumspersonal durchgeführt.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nach Vervollständigung aller Untersuchungen an Visite 2, musste der Prüfer oder seine/ihre Beauftragten IVRS anrufen, nachdem bestätigt worden war, dass der Patient alle Ein-/und Ausschlusskriterien erfüllte. IVRS teilte dem Patienten eine Randomisierungsnummer zu, die dazu verwendet wurde, den Patienten einem Behandlungsarm zuzuweisen und eine spezifische Medikationsnummer für das Prüfpräparat zur Aushändigung an den Patienten festzulegen. Die Randomisierungsnummer wurde dem Anruf nicht mitgeteilt. Die Randomisierungsnummern wurden mit dem folgenden Verfahren generiert, um sicherzustellen, dass die Behandlungszuweisung unvoreingenommen und verdeckt für Patienten und Zentrumspersonal vorgenommen wurde. Der IVRS-Anbieter erstellte mit einem validierten System eine Liste zur Patienten-Randomisierung, die die zufällige Zuordnung von Patientennummern auf Randomisierungsnummern automatisierte. Diese Randomisierungs-Nummern wurden an die verschiedenen Behandlungsgruppen gekoppelt, die wiederum mit Medikations-Nummern verknüpft wurden.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden /	Patienten, Prüfpersonal, Personen, die die Untersuchungen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>durchführten und Datenanalysten blieben vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Datenbankschluss gegenüber der Identität der Behandlung verblindet, indem die folgenden Methoden verwendet wurden:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Daten zur Randomisierung wurden bis zum Zeitpunkt der Entblindung strikt geheim gehalten und waren niemandem, der in die Studie involviert war, zugänglich. 2. Die Identität der Behandlung wurde verdeckt, indem Studienmedikation verwendet wurde, die in Verpackung, Labeling, Schema der Verabreichung, Aussehen und Geruch identisch war. Ein Doppel-Dummy Design wurde verwendet, da die Identität der Medikation auf Grund ihrer unterschiedlichen Form nicht verborgen werden konnte. <p>Eine Entblindung fand nur im Patientennotfall und zum Abschluss der Studie statt.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Identität der Behandlungen wurde verdeckt, indem Studienmedikation verwendet wurde, die in Verpackung, Labeling, Schema der Verabreichung, Aussehen und Geruch identisch war. Ein Doppel-Dummy Design wurde verwendet, da die Identität der Medikation auf Grund ihrer unterschiedlichen Form nicht verborgen werden konnte.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Um das primäre Ziel zu beurteilen, wurde die Veränderung des msSBD ab Baseline zum Endpunkt unter Verwendung einer Zweifache Analyse eines Kovarianzmodells (ANCOVA) analysiert, mit Behandlung und Region als zwei Faktoren und Baseline msSBD als Ko-Variable. Der statistische Test wurde mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 durchgeführt. Das 95%ige Konfidenzintervall wurde präsentiert. Die primäre Analyse wurde basierend auf FAS, ausgenommen Zentrum 402, durchgeführt und wurde für das Per-Protocol-Set (PPS) wiederholt, um die Robustheit der primären Analyseergebnisse zu beurteilen.</p> <p>Für die sekundären Wirksamkeitsanalysen wurde die Veränderung des msDBD von Baseline an mit einem vergleichbaren Modell zur primären Analyse analysiert. „Within-Treatment“-Analysen wurden für die Veränderung des msSBD ab Baseline und des msDBD mittels gepaartem t-Test durchgeführt. Der statistische Test wurde mit einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025 durchgeführt. Das 95%ige Konfidenzintervall wurde ebenfalls präsentiert.</p> <p>Zur Analyse des Anteils an Patienten, die eine Kontrolle des Blutdrucks erreichten, wurde ein logistisches Regressionsmodell verwendet, das Behandlung und Region als Faktor anpasste und den msSBD als Ko-Variable. Der Anteil an Patienten, der ein Ansprechen des systolischen und des diastolischen Blutdrucks erreichte, wurde ebenfalls mittels logistischem Regressionsmodell analysiert.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Zusammenfassende Statistik nach Bereich der demographischen Subgruppen, Alter (\geq oder $<$ 65 Jahre, \geq oder $<$ 75 Jahre), Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit und Hypertoniestadium wurden zur Verfügung gestellt.
-	Resultate	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Tabelle 10-1 und Flow Chart dieser Tabelle nachfolgend
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) und b) siehe Tabelle 10-1 c) Die Analyse des primären Zielkriteriums erfolgte im Full-Analysis-Set (entspricht ITT). Ali/Amlo 300/10 mg: n=233 Amlo 10 mg: n=230
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Ja, siehe Tabelle 10-1
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Seite 2: 21-Jan-2009 (first patient first visit) 9-Sep-2009 (last patient last visit)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant abgeschlossen.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

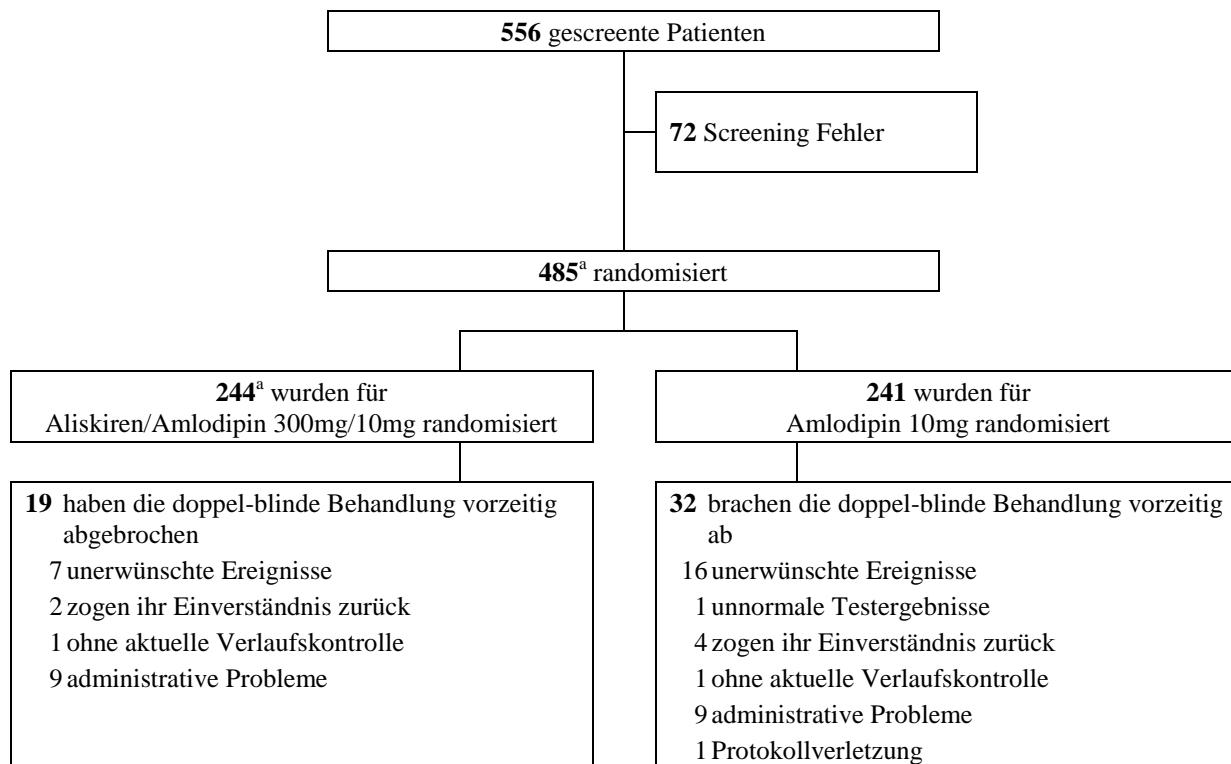
Tabelle 10-1

Patientenverteilung für jede Behandlungsgruppe

Verteilung	Ali/Aml 300/10 mg n(%)	Aml 10 mg n(%)	Total n(%)
Eingeschlossen			
Randomisiert	244 [#]	241	485 [#]
Aktive Behandlung abgeschlossen	224 (91,8)	209 (86,7)	433 (89,3)
Aktive Behandlung vorzeitig abgebrochen	19 (7,8)	32 (13,3)	51 (10,5)
Gründe für den vorzeitigen Abbruch (aktive Behandlung)			
Unerwünschte(s) Ereignis(se)	7 (2,9)	16 (6,6)	23 (4,7)
Unnormale(s) Testergebnis(se)	0	1 (0,4)	1 (0,2)
Patient zog die Einverständniserklärung zurück	2 (0,8)	4 (1,7)	6 (1,2)
Ohne aktuelle Verlaufskontrolle	1 (0,4)	1 (0,4)	2 (0,4)
Administrative Probleme	9 (3,7)	9 (3,7)	18 (3,7)
Protokollverletzung	0	1 (0,4)	1 (0,2)
Mangelnde Wirksamkeit	0	0	0

Die Prozentzahlen wurden anhand des randomisierten Sets als Nenner berechnet.

Ein Patient wurde in der Behandlungsgruppe der Kombination falsch randomisiert und wurde nicht in der doppel-blinden Behandlungsphase behandelt.



^a Ein Patient wurde in die Behandlungsgruppe der Kombinationstherapie falsch randomisiert und wurde nicht in der doppel-blinden Behandlungsphase behandelt.

Tabelle 4-72 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SPA100A2307

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primärziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zu beurteilen, ob die anfängliche Behandlung mit einer Kombination (Aliskiren/Amlodipin), verglichen mit dem Durchschnitt der sequentiellen Zusatzbehandlungsstrategien, in der Verminderung des gesamten Mittelwerts über die Wochen 8, 16 und 24 in der Veränderung des mittleren systolischen Blutdruck im Sitzen ab Baseline, überlegen ist. • Als Grundsatzbeweis zu beurteilen, dass eine Anfangsbehandlung mit einem Kombinationssystem, verglichen mit dem Durchschnitt der sequentiellen Zusatzbehandlungsstrategien, in der letztendlich erreichten Verminderung des mittleren systolischen Blutdruck im Sitzen ab Baseline bis zu Woche 24 überlegen ist. <p>Sekundärziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die mittlere Veränderung des mittleren systolischen Blutdruck im Sitzen ab Baseline über die Wochen 8, 16 und 24 zwischen der Kombinations-Startgruppe und den sequentiellen Zusatzbehandlungsgruppen (einfach und kombiniert) zu vergleichen • Die mittlere Veränderung des mittleren diastolischen Blutdruck im Sitzen (msDBD) ab Baseline über die Wochen 8, 16 und 24 zwischen der Kombinations-Startgruppe und den sequentiellen Zusatzbehandlungsgruppen (einfach und kombiniert) zu vergleichen • Die Veränderung des mittleren systolischen Blutdruck im Sitzen ab Baseline nach 8, 16 und 32 Wochen zwischen der Kombinations-Startgruppe und den sequentiellen Zusatzbehandlungsgruppen (einfach und kombiniert) zu vergleichen • Die Veränderung des mittleren systolischen Blutdruck im Sitzen ab Baseline nach 24 Wochen zwischen der Kombinations-Startgruppe und den sequentiellen Zusatzbehandlungsgruppen zu vergleichen • Die Veränderung des mittleren diastolischen Blutdruck im Sitzen ab Baseline nach 8, 16, 24 und 32 Wochen zwischen der Kombinations-Startgruppe und jeder der sequentiellen Zusatzbehandlungsgruppen (einfach und kombiniert) zu vergleichen • Den Anteil der Patienten zu beurteilen, die eine Reaktion im msSBD (msSBD < 140 mmHg oder eine Abnahme um 20 mmHg zur Baseline) erzielten, an den Wochen 8, 16, 24 und 32 für alle Behandlungsgruppen • Den Anteil der Patienten zu beurteilen, die eine Reaktion im msDBD (msDBD < 90 mmHg oder eine Abnahme um 10 mmHg zur Baseline) erzielten, an den Wochen 8, 16, 24 und 32 für alle Behandlungsgruppen • Den Anteil der Patienten zu beurteilen, die eine umfassende Blutdruckkontrolle (definiert als BD < 140/90 mmHg) erreichten, an

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		den Wochen 8, 16, 24 und 32 für alle Behandlungsgruppen • Die Sicherheit und Verträglichkeit in allen Behandlungsgruppen zu beurteilen Explorativziele: • Den Einfluss der Behandlung mit Amlodipin allein, mit Aliskiren allein und mit beiden in Kombination auf Biomarker, einschließlich der Plasmareninaktivität (PRA) und der Plasmareninkonzentration (PRC), zu untersuchen.
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Eine randomisierte, 32-wöchige doppelblinde, multizentrische Parallel-Gruppen-Studie Randomisierungsverhältnis 1:1:2 (Behandlungsstrategie Aliskiren-Monotherapie gegenüber Amlodipin-Monotherapie gegenüber Kombination)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nach einem nicht-substantiellen Amendment wurde das Studienprotokoll einmal abgeändert Das nicht-substantielle Amendment 1 (05. September 2008) korrigierte eine kleine redaktionelle Diskrepanz, die nach dem Erscheinen des originalen Studienprotokolls am 21. August 2008 entdeckt wurde: Visitenplan – im Protokoll war korrekt angegeben, dass Biomarker gesammelt und an Visite 4 analysiert wurden, im Visitenplan in Abschnitt 7 und im Biomarker-Abschnitt und im Abschnitt zu Laboruntersuchungen, jedoch fehlte diese Information in der Beschreibung unter dem Visitenplan in Abschnitt 7 des Studienprotokolls. Amendment 1 (13. Februar 2009), etwa 5 Monate nach der Veröffentlichung des originalen Studienprotokolls herausgegeben, führte die folgenden Änderungen ein: • Im ursprünglichen Protokoll war nicht klar genug dargelegt, dass Patienten zu dem Zeitpunkt, an dem Blutproben für Biomarker an den Visiten 2, 4, 5 und 6 genommen werden, nüchtern sein müssen. • Die sekundären Ziele beschrieben den Vergleich des mittleren systolischen Blutdruck im Sitzen zwischen dem Behandlungsarm der Kombinations-Startgruppe und dem Behandlungsarm jeder der sequentiellen Zusatzbehandlungsgruppen der Studie an Woche 8, 16 und 32, aber nicht zum Zeitpunkt der Woche 24. Da das zweite primäre Ziel den Vergleich der Kombination mit dem Durchschnitt der zwei sequentiellen Zusatzbehandlungsgruppen in Woche 24 erfasst, wurde ein zusätzliches sekundäres Ziel hinzugefügt, das den Vergleich der Behandlung der Kombinations-Startgruppe mit jedem der anderen zwei sequentiellen Behandlungsarme erfasst. Die statistischen Methoden wurden angepasst, um diesen Vergleich mit einzuschließen. • Der Ausdruck “Behandlungsarme einer kombinierten Monotherapie” wurde vor der Protokollfreigabe durch “Durchschnitt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>der sequentiellen Zusatzbehandlungsgruppen“ ersetzt</p> <p>Diese Änderungen wurden nicht so eingeschätzt, dass sie sich auf die Interpretation der Studienergebnisse auswirken, da sie gering waren und vor der Studienentblindung durchgeführt wurden.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschluss:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männliche oder weibliche ambulant behandelte Patienten ≥ 18 Jahre, mit einer schriftlichen Einwilligungserklärung • Patienten mit essentieller Hypertonie: <ul style="list-style-type: none"> • Naive Patienten müssen einen msSBD ≥ 150 mmHg und < 180 mmHg an Visite 1 und Visite 2 haben (Patienten werden als „naiv“ angesehen, wenn sie nie zuvor mit irgendwelchen Antihypertensiva behandelt worden sind.) • Alle Patienten müssen einen msSBD ≥ 150 mmHg und < 180 mmHg an Visite 2 haben <p>Ausschluss:</p> <p>Patienten mit irgendetwas von dem Folgenden an Visite 1, Visite 101 oder an Visite 2 (sofern nicht anders angegeben):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten, die zuvor in einer Aliskiren-Studie behandelt wurden, die eine Behandlungsgruppe mit der Kombination aus Aliskiren und Amlodipin enthielt und die in die aktive Behandlungsphase der Studie mit Prüfmedikation randomisiert oder eingeschlossen worden sind. 2. Schwere Hypertonie (msDBD ≥ 110 mmHg und/oder msSBD ≥ 180 mmHg). 3. Schwangere oder stillende Frauen, wobei die Schwangerschaft als der Zustand einer Frau nach der Empfängnis und bis zum Ende der Schwangerschaft definiert ist, bestätigt durch einen positiven hCG-Labortest (≥ 5 mIU/ml). 4. Frauen in gebärfähigem Alter, definiert als alle Frauen, die physiologisch in der Lage sind, schwanger zu werden, einschließlich Frauen, deren Karriere, Lebensstil oder sexuelle Orientierung Geschlechtsverkehr mit einem männlichen Partner ausschließen und Frauen, deren Partner durch Vasektomie oder anderen Methoden sterilisiert worden sind, AUSSER, sie benutzen zwei Methoden zur Empfängnisverhütung. Die zwei Methoden können eine doppelte Barrieremethode sein (falls durch die lokalen Ethik-Kommissionen akzeptiert) oder eine Barrieremethode plus eine hormonelle Methode. Eine verlässliche Empfängnisverhütung sollte während der Studie und für 7 Tage nach der Studie aufrechterhalten werden. Frauen werden als post-menopausal und als nicht gebärfähig betrachtet, wenn sie 12 Monate einer natürlichen (spontanen) Amenorrhoe mit einem entsprechenden klinischen Profil (z.B. entsprechendes Alter, Vorgeschichte vasomotorischer Symptome) oder sechs Monate einer spontanen Amenorrhoe mit einer Serum-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>FSH-Konzentrationen von > 40 mIU/ml [nur für die USA: und Östradiol < 20 pg/ml] aufweisen oder mindestens 6 Wochen zuvor eine chirurgische bilaterale Oophorektomie (mit oder ohne Hysterektomie) hatten.</p> <p>5. Vorgeschichte oder Nachweis einer sekundären Form der Hypertonie.</p> <p>6. Bekannte Keith-Wagener Grad III oder IV hypertensive Retinopathie.</p> <p>7. Jegliche Vorgeschichte einer hypertensiven Enzephalopathie oder eines Schlaganfalls, oder Vorgeschichte innerhalb von 12 Monaten vor Visite 1 einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA), eines Myokard-Infarkts, einer koronaren Bypass-Operation oder einer perkutanen Koronarintervention (PCI).</p> <p>8. Frühere oder gegenwärtige Diagnose einer Herzinsuffizienz (NYHA Klasse II-IV)</p> <p>9. Kalium im Serum $\geq 5,5$ mEq/L (mmol/L) an Visite 1.</p> <p>10. Patienten mit Typ 1 oder Typ 2 Diabetes mellitus, die nicht gut eingestellt sind, im Ermessen des Prüfers. Patienten mit Diabetes mellitus, die in diese Studie eingeschlossen wurden, sollten gut eingestellt sein. Es wurde empfohlen, dass Patienten, die zurzeit wegen Diabetes mellitus behandelt wurden, auf einer stabilen Dosierung antidiabetischer Medikamente für zumindest 4 Wochen vor Visite 1 waren.</p> <p>11. Gegenwärtige Angina pectoris, die einer pharmakologischen Therapie bedarf, außer für Nitrate.</p> <p>12. Zweit- oder drittgradiger Herzblock ohne Schrittmacher.</p> <p>13. Vorhofflimmern oder Vorhofflattern an Visite 1, oder potentiell lebensbedrohliche Arrhythmie während der 12 Monate vor Visite 1.</p> <p>14. Klinisch symptomatische Erkrankung der Herzklappen an Visite 1.</p> <p>15. Irgendeine Medikation, chirurgischer oder medizinischer Zustand, der signifikant die Absorption, die Verteilung, den Metabolismus oder die Ausscheidung der Medikamente verändern könnte, einschließlich, aber nicht begrenzt auf folgende Punkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorgeschichte einer größeren Operation des Gastrointestinaltrakts, einschließlich Darmresektion (Patienten mit früheren bariatrischen Operationen > 6 Monate vor Visite 1 dürfen teilnehmen). • Vorgeschichte einer aktiven entzündlichen Darmerkrankung während der 12 Monate vor Visite 1. • Gegenwärtige aktive Gastritis, Geschwür im Zwölffingerdarm oder Magen oder Vorgeschichte gastrointestinaler Blutungen während der 3 Monate vor Visite 1.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Nachweis einer Lebererkrankung, ermittelt durch einen der folgenden Punkte: ALT oder AST-Werte 3x ULN übersteigend an Visite 1, Vorgeschichte einer hepatischen Enzephalopathie, Vorgeschichte von Ösophagusvarizen oder Vorgeschichte eines portocavalen Shunts. • Nachweis einer renalen Beeinträchtigung, ermittelt durch einen der folgenden Punkte: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (GFR) < 30 ml/min/1.73 m² unter Verwendung der MDRD Formel an Visite 1, Vorgeschichte einer Dialyse oder Vorgeschichte eines nephrotischen Syndroms. <p>16. Gicht-Arthritis</p> <p>17. Bekannte oder vermutete Kontraindikationen, einschließlich der Vorgeschichte von Allergien oder einer Hypersensitivität gegenüber Renin-Inhibitoren, Calciumkanalblockern, Thiazid-Diuretika oder gegenüber Medikamenten mit einer ähnlichen chemischen Struktur.</p> <p>18. Vorgeschichte einer malignen Erkrankung irgendeines Organsystems, behandelt oder unbehandelt, innerhalb der letzten 5 Jahre, egal ob ein lokales Rezidiv oder Metastasen nachgewiesen werden konnten oder nicht. Ausgenommen waren lokale Basalzellkarzinome der Haut.</p> <p>19. Vorgeschichte oder Nachweis von Drogen- oder Alkoholmissbrauch innerhalb der letzten 12 Monate.</p> <p>20. Jeder operative oder medizinische Zustand, der im Ermessen des Arztes den Patienten in ein höheres Risiko zur Teilnahme an der Studie einteilt, oder wahrscheinlich den Patienten davon abhalten könnte, die Anforderungen der Studie zu erfüllen oder die Studie zu beenden.</p> <p>21. Die Einnahme anderer Prüfsubstanzen zum Zeitpunkt des Einschlusses oder innerhalb von 30 Tagen oder 5 Halbwertszeiten vor dem Einschluss, je nachdem, was länger ist.</p> <p>22. Wenn zu erwarten war, dass der Patient irgendeine Medikation, die im Protokollabschnitt "Begleitmedikation" aufgeführt ist, weiter einnimmt oder beginnt einzunehmen.</p> <p>23. Vorgeschichte von Non-Compliance hinsichtlich medizinischer Behandlungen oder Unwillen, das Studienprotokoll zu befolgen.</p> <p>24. Jede Bedingung, die nach Meinung des Prüfarztes oder des Novartis Monitors die Auswertung und Interpretation der Wirksamkeit und/oder Sicherheit zunichte machen würde.</p> <p>25. An der Ausführung des Protokolls direkt beteiligte Personen.</p> <p>Keine zusätzlichen Ausschlüsse durften durch den Prüfer angewendet werden, um zu gewährleisten, dass die Studienpopulation für alle teilnahmeberechtigten Patienten repräsentativ ist.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde in insgesamt 145 Zentren in 6 Regionen durchgeführt (Deutschland - 34 Zentren; Europa [Frankreich, Griechenland, Schweiz] – 32 Zentren; Amerika [Kanada, Costa Rica, Guatemala und Venezuela] – 25 Zentren; südliches Vereinigtes Königreich – 21 Zentren; nördliches Vereinigtes Königreich – 20 Zentren; Südafrika - 13 Zentren).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Prüftherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SPP100 (Aliskiren) 150 mg-Tabletten • SPP100 (Aliskiren) 300 mg-Tabletten • Amlodipin 5 mg-Kapseln • Amlodipin 10 mg-Kapseln <p>Kontrollmedikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amlodipin 5 mg-Kapseln • Amlodipin 10 mg-Kapseln • SPP100 (Aliskiren) Placebo-Tabletten • Amlodipin Placebo-Kapseln <p>Nach einer 2-4 wöchigen Placebo-Run-In-Phase wurden die Patienten zufällig einem der drei folgenden Behandlungsarme in dem Verhältnis 1:1:2 zugeteilt:</p> <p>1) A5–A10–T/A300/10–T/A300/10 mit HCT 12,5* 2) T150–T300–T/A300/10–T/A300/10 mit HCT 12,5* 3) T/A150/5–T/A300/10–T/A300/10–T/A300/10 mit HCT 12,5*</p> <p>* HCT 12,5: Hydrochlorothiazid 12,5 mg für Patienten mit msSBD > 140 mmHg oder msDBD > 90 mmHg an Visite 5</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Die primäre Wirksamkeitsvariable für die Hypothese erster Ordnung war der gesamte Mittelwert der Veränderungen ab Baseline in msSBD über die drei Zeitpunkte: Woche 8, 16 und 24. Die primäre Wirksamkeitsvariable für die Hypothese zweiter Ordnung war die Veränderung ab Baseline im msSBD an Woche 24 (Visite 5).</p> <p>Alle sekundären Wirksamkeitsanalysen wurden unter Verwendung des Full-Analysis-Sets durchgeführt.</p> <p>Die sekundären Wirksamkeitsvariablen waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der gesamte Mittelwert der Veränderungen ab Baseline im msSBD über die drei Zeitpunkte: Woche 8, 16 und 24. • Der gesamte Mittelwert der Veränderungen ab Baseline im msDBD über die drei Zeitpunkte: Woche 8, 16 und 24. • Die Veränderung ab Baseline im msSBD nach 8, 16 und 32 Wochen. • Die Veränderung ab Baseline im msDBD nach 8, 16, 24 und 32 Wochen. • Der Anteil der Patienten, die eine umfassende Blutdruckkontrolle (definiert als msSBD <140 und msDBP < 90 mmHg) an den Wochen 8, 16, 24 und 32 erreichten. • Der Anteil der Patienten, die ein Ansprechen im msSBD (definiert als msSBD < 140 mmHg oder eine Reduzierung ≥ 20 mmHg ab Baseline) an den Wochen 8, 16, 24 und 32 erzielten.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>• Der Anteil der Patienten, die ein Ansprechen im msDBD (definiert als msDBD < 90 mmHg oder eine Reduzierung ≥ 10 mmHg ab Baseline) an den Wochen 8, 16, 24 und 32 erzielten. Blutdruckmessungen wurden mit einem automatisierten Blutdruckmonitor (zum Beispiel Omron) in Übereinstimmung mit den Richtlinien zum Umgang mit Hypertonie durchgeführt: Bericht des 4. Arbeitsgruppentreffens der britischen Hypertonie-Gesellschaft, 2004-BHS IV (Williams et al., 2004).</p> <p>Der Blutdruck im Sitzen und Stehen wurde als Talwert (24 ± 3 Stunden nach der Dosierung) gemessen und bei allen Studienvisiten aufgezeichnet.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Änderungen zu den geplanten Analysen wurden vor Datenbankschluss durchgeführt, einschließlich zusammenfassender Statistiken für msSBD, msDBD und Blutdruckkontrollen bei naivem Status und Stufe 2 Hypertonie (Subgruppen-Analysen).</p> <p>Die sekundären Ziele beschreiben den Vergleich im mittleren systolischen Blutdruck im Sitzen zwischen dem Behandlungsarm der Kombinations-Startgruppe und jedem Behandlungsarm der sequentiellen Zusatzbehandlungsgruppen der Studie an Woche 8, 16 und 32, aber nicht zum Zeitpunkt der 24. Woche. Da das zweite primäre Ziel den Vergleich der Kombination mit dem Durchschnitt der zwei sequentiellen Zusatzbehandlungsgruppen in der 24. Woche erfasst, wurde ein zusätzliches sekundäres Ziel hinzugefügt, das den Vergleich der Behandlung der Kombinations-Startgruppe mit jeder der anderen zwei sequentiellen Behandlungsarme erfasst. Die statistischen Methoden wurden angepasst, um diesen Vergleich mit einzuschließen.</p>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Fallzahl wurde durch das sekundäre primäre Ziel ermittelt: Eine Fallzahl von 988 ($247 + 247 + 494 = 988$) Patienten wurde benötigt, um mindestens eine 80 %-ige Power zu haben, um einen Unterschied in der Veränderung der msSBD ab Baseline an Woche 24 zwischen der Behandlungsgruppe der kombinierten Monotherapien und der Behandlungsgruppe der Kombination festzustellen. Diese Berechnung nimmt eine Standardabweichung von 14 mmHg und einen Unterschied in der Veränderung ab Baseline von 2,5 mmHg an. Die statistischen Tests wurden unter Verwendung eines zweiseitigen Tests mit einem Signifikanzniveau von 0,05 durchgeführt. Um eine 20 %-ige Ausfallrate zu ermöglichen, gewährleistete eine Gesamt-Fallzahl von 1236 ($309 + 309 + 618$) Patienten (randomisiert in einem 1:1:2 Zuteilungsverhältnis zu den drei Behandlungsgruppen), dass die Analyse des zweiten primären Endpunkts mittels des Full-Analysis-Sets die gewünschte statistische Power hatte.</p> <p>Unter der Annahme einer 25 %-igen Screening-Fehler-Rate wurden etwa 1650 Patienten, für das Screening geplant. Mit der oben erwähnten Fallzahl wurde die Power für das erste primäre Ziel berechnet:</p> <p>Unter der Annahme einer gesamten mittleren Veränderung im msSBD ab Baseline über die Visiten 3, 4 und 5 um 4,1 mmHg hatte die Studie mit 988 Patienten eine 99 %-ige Power, um einen Unterschied in der gesamten Veränderung des msSBD gemittelt ab Baseline über drei Zeitpunkte zu zeigen. Die Reduktion um</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>4,1 mmHg basierte auf den Ergebnissen früherer Studien (SPP100A2204, VAA489A2201 und VAA489A2307), die Zusatzwirkung der Verringerung des msSBD lag erwartungsgemäß bei etwa 5 mmHg für sowohl Aliskiren 150 mg als auch für Amlodipin 5 mg, 7 mmHg für Aliskiren 300 mg und 8 mmHg für Amlodipin 10 mg. Diese Berechnung nahm auch eine Standardabweichung von 14 mmHg an. Statistische Tests wurden unter Verwendung eines zweiseitigen Tests mit einem Signifikanzniveau von 0,05 durchgeführt.</p> <p>Insgesamt wurden 1611 Patienten gescreent und kamen in die einfachblinde Phase und 1254 Patienten wurden randomisiert und kamen in die doppelblinde Behandlungsphase (620 in das mit Aliskiren/Amlodipin beginnende Behandlungsschema, 318 in das Aliskiren basierte Zusatzbehandlungsschema und 316 in das Amlodipin basierte Zusatzbehandlungsschema). Sieben Patienten wurde versehentlich eine Randomisierungsnummer zugeteilt (je drei in der mit Aliskiren/Amlodipin beginnenden Behandlung und dem Aliskiren basierten Zusatzbehandlungsschema und einer im Amlodipin basierten Zusatzbehandlungsschema). Diese Patienten wurden aus der einfachblinden Periode ohne Einnahme der doppelblinden Studienmedikation ausgeschlossen und wurden nicht in die Analyse einbezogen.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Zwischenanalysen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungserfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Randomisierungsliste, via "Interactive Voice Responding System" (IVRS)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde nach Zentrum stratifiziert.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<p>Randomisierung von 1:1:2</p> <p>Die Randomisierungsnummern wurden so generiert, dass eine Behandlungszuteilung unvoreingenommen und verdeckt gegenüber Patienten und Zentrumspersonal war. Eine Patienten-Randomisierungsliste wurde durch den IVRS-Anbieter erzeugt, indem ein validiertes System verwendet wurde, dass die zufällige Zuteilung von Patientennummern zu Randomisierungsnummern automatisierte. Diese Randomisierungsnummern waren mit den verschiedenen Behandlungsarmen verknüpft, die wiederum mit Medikationsnummern verknüpft waren. Eine separate Medikationsnummernliste wurde durch oder unter der Verantwortung des „Novartis Drug Supply Management“ erzeugt, indem ein validiertes System verwendet wurde, dass die zufällige Zuteilung der Medikationsnummern zu Medikationspackungen, die jede der Studienmedikamente enthielt, automatisierte.</p>
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die	An Visite 1 riefen der Prüfer oder seine/ihre Mitarbeiter bei dem „Interactive Voice Response System“ (IVRS), um den Patienten in die einfachblinde Placebo-Run-In-Phase der klinischen Prüfung zu registrieren und um eine einmalige Medikationsnummer für die erste

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Packung der Studienmedikamente, die an den Patienten ausgegeben werden sollte, zu erhalten. Nach Abschluss aller Untersuchungen an Visite 2 riefen der Prüfer oder sein/ihr Delegierter, nach der Bestätigung, dass der Patient alle Ein-/Ausschlusskriterien erfüllt hat, das IVRS an. Das IVRS teilte dem Patienten eine Randomisierungsnummer zu, die dazu benutzt wurde, den Patienten mit einem Behandlungsarm zu verknüpfen und eine einmalige Medikationsnummer für die erste Packung der Studienmedikation, die an den Patienten ausgegeben werden sollte, zu spezifizieren. Die Randomisierungsnummer wurde dem Anrufer nicht mitgeteilt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b)diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>Während der 2 (-4) Wochen einfachblinden Placebo-Run-In-Periode, Periode 1, blieben nur die Patienten gegenüber der Art der Behandlung verblindet.</p> <p>Wenn die Patienten einmal die Zugangskriterien zum Eintritt in die doppelblinde Behandlungsperiode, Periode 2, an Visite 2 (Tag 1) erfüllt hatten, blieben die Patienten, Prüfpersonal, Personen, die die Untersuchungen durchführen und die Datenanalytiker gegenüber der Art des Behandlungsarms vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Datenbankschluss verblindet.</p> <p>1. Die Randomisierungsdaten wurden bis zum Zeitpunkt der Entblindung streng vertraulich behandelt und waren für niemand anderen, der an der Studienbehandlung beteiligt war, zugänglich.</p> <p>2. Die Art der Behandlung blieb durch die Verwendung von Studienmedikation, die in Verpackung, Labeling und im Verabreichungsschema identisch war, verborgen.</p> <p>Eine Entblindung des Behandlungsarms, zu dem ein Patient zugeteilt war, geschah nur im Falle eines Patientennotfalls und bei Abschluss der Studie. Die Verblindung im Hinblick auf die zufällige Behandlungsstrategie wurde bis zum Datenbankschluss aufrechterhalten.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Ein Doppel-Dummy-Design wurde verwendet, weil die Art der Studienmedikamente aufgrund ihrer unterschiedlichen Formen nicht getarnt werden konnte.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Wirksamkeit:</p> <p>Die zwei primären Hypothesen wurden in einer Rangordnung getestet, unter Verwendung einer hierarchischen multiplen Teststrategie, wobei die Hypothese eines gesamten Mittelwerts, zuerst getestet wurde. Im Falle eines statistisch signifikanten Ergebnisses (Beweis eines überlegenen Unterschieds in der gesamten mittleren Veränderung im msSBD ab Baseline zwischen der kombinationsbasierten Gruppe und dem Durchschnitt des sequentiellen Zusatz-Behandlungsregimes) wurde die zweite Hypothese – Überlegenheit der mittleren Veränderung des msSBD ab Baseline an Woche 24 zwischen der kombinationsbasierten Gruppe und dem Durchschnitt des sequentiellen Zusatz-Behandlungsregimes – ebenfalls mit einer bestätigenden Methode getestet. Die gesamte Veränderung ab Baseline des msSBD über die Wochen 8, 16 und 24 wurde analysiert, unter Verwendung eines Kovarianzanalysemodell (ANCOVA) mit wiederholten Messungen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Behandlung, Visite, Zusammenspiel zwischen Behandlung und Visite und Region wurden als Faktoren und Baseline-msSBD wurde als eine Kovariate in das Model eingebaut. Die Veränderung ab Baseline des msSBD an Woche 24 wurde analysiert, unter Verwendung des gleichen Kovarianzanalysemodell (ANCOVA) mit wiederholten Messungen. Die primäre Analyse wurde basierend auf FAS durchgeführt und für das „Per-Protocol-Set“ (PPS) wiederholt, um die Robustheit der primären Analyseergebnisse zu beurteilen. Analysen innerhalb der Behandlungsregimes wurden für FAS und PPS für die Veränderung ab Baseline zu jedem Zeitpunkt, unter Verwendung eines zweiseitigen, gepaarten t-Tests mit einem Signifikanzniveau von 0,05 durchgeführt. Ein 95 %-iges Konfidenzintervall lag ebenfalls vor.</p> <p>Für eine sekundäre Wirksamkeitsanalyse wurde der gesamte Mittelwert der Veränderungen ab Baseline des msDBD über die drei Zeitpunkte Woche 8, 16 und 24 unter Verwendung des gleichen Modells wie für die primären Ziele analysiert.</p> <p>Eine Veränderung ab Baseline des msSBD und msDBD wurden getrennt zu den Wochen 8, 16, 24 und 32 analysiert, mit dem gleichen Model, wie für msSBD in den primären Analysen beschrieben (Ergebnisse aus der Woche 32 stammten aus einem eigenen Modell, das die Wochen 8, 16, 24 und 32 enthielt). Für msDBD-Analysen wurde die Kovariate Baseline-msSBD durch Baseline-msDBD ersetzt.</p> <p>Der Anteil der Patienten, die eine Blutdruckkontrolle an den Endpunkten Woche 8, 16, 24 oder 32 (LOCF für nach-Baseline Zeitpunkte) erreichten, wurde analysiert, indem logistische Regressionsmodelle getrennt für jede Woche, mit Behandlung und Region als Faktoren und Baseline-msDBD als Kovariate verwendet wurden. Zusätzlich wurden die Anzahl und der Anteil der Patienten mit Blutdruckkontrolle bei naivem Status einer hypertensiven Behandlung und bei Baseline-msSBD-Status zur Verfügung gestellt.</p> <p>Sicherheit: Die Sicherheitsbeurteilung schließt den Bericht jedes UEs und SUEs einschließlich Tod, Abbrüche aufgrund von UEs und abnormale Laborwerten mit ein. Vorkommen und Häufigkeit unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse wurden nach Behandlung, Körpersystem, Preferred Term, maximalem Schweregrad und Zusammenhang mit der Studienbehandlung zusammengefasst. Zusammenfassende Statistiken von Laborwerten, zur Baseline, zur letzten Visite und zu Veränderungen ab Baseline bei der letzten Visite werden bereitgestellt. Das Vorkommen relevanter Veränderungen von Laborwerten ab Baseline wird zusammengefasst.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Zusätzlich wurde auch eine zusammenfassende Statistik hinsichtlich demografischer Subgruppen wie Rasse, Alter (\geq oder $<$ 65 Jahre, \geq oder $<$ 75 Jahre), Geschlecht, Diabetes-Status, naivem Status der hypertensiven Behandlung und Status der msSBD-Baseline (\geq oder $<$ 160 mmHg) zur Verfügung gestellt.
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im	Siehe Tabelle 10-1 und Flow-Chart nach dieser Tabelle

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) und b) siehe Tabelle 10-1 c) Das primäre Zielkriterium wurde im Full Analysis Set (entspricht ITT) ausgewertet: Ali/Amlol: n=617 Ali: n=315 Amlol: n=315
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Ja, siehe Tabelle 10-1
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	27. November 2008 (erster Patient erste Visite) 13. April 2010 (letzter Patient letzte Visite)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

Tabelle 10-1 Anordnung der Patienten für jedes Behandlungsschema (aufgenommen in das einfachblinde Set)

Anordnung	Ali/Aml Schema n (%)	Ali Schema n (%)	Aml Schema n (%)	Gesamt n (%)
aufgenommen in das einfachblinde Set				1611
Einfachblind beendet				1247
Einfachblind abgebrochen				364
Randomisiertes Set	620	318	316	1254
doppelblind beendet	496 (80,0)	250 (78,6)	230 (72,8)	976 (77,8)
doppelblind abgebrochen	121 (19,5)	65 (20,4)	85 (26,9)	271 (21,6)
Gründe für einen Abbruch (doppelblind)				
Unerwünschte(s) Ereignis(se)	86 (13,9)	44 (13,8)	58 (18,4)	188 (15,0)
Abnormale(s) Testergebnis(se)	0	1 (0,3)	1 (0,3)	2 (0,2)
Unzureichender therapeutischer Effekt	1 (0,2)	7 (2,2)	6 (1,9)	14 (1,1)
Zustand des Patienten erfordert nicht länger das Studienmedikament	1 (0,2)	0	0	1 (< 0,1)
Patient zog sein Einverständnis zurück	14 (2,3)	7 (2,2)	7 (2,2)	28 (2,2)
Ohne aktuelle Verlaufskontrolle	11 (1,8)	0	5 (1,6)	16 (1,3)
Administrative Probleme	4 (0,6)	0	0	4 (0,3)
Protokollabweichung	4 (0,6)	6 (1,9)	8 (2,5)	18 (1,4)

Prozentangaben wurden unter Verwendung des randomisierten Sets als Nenner berechnet.

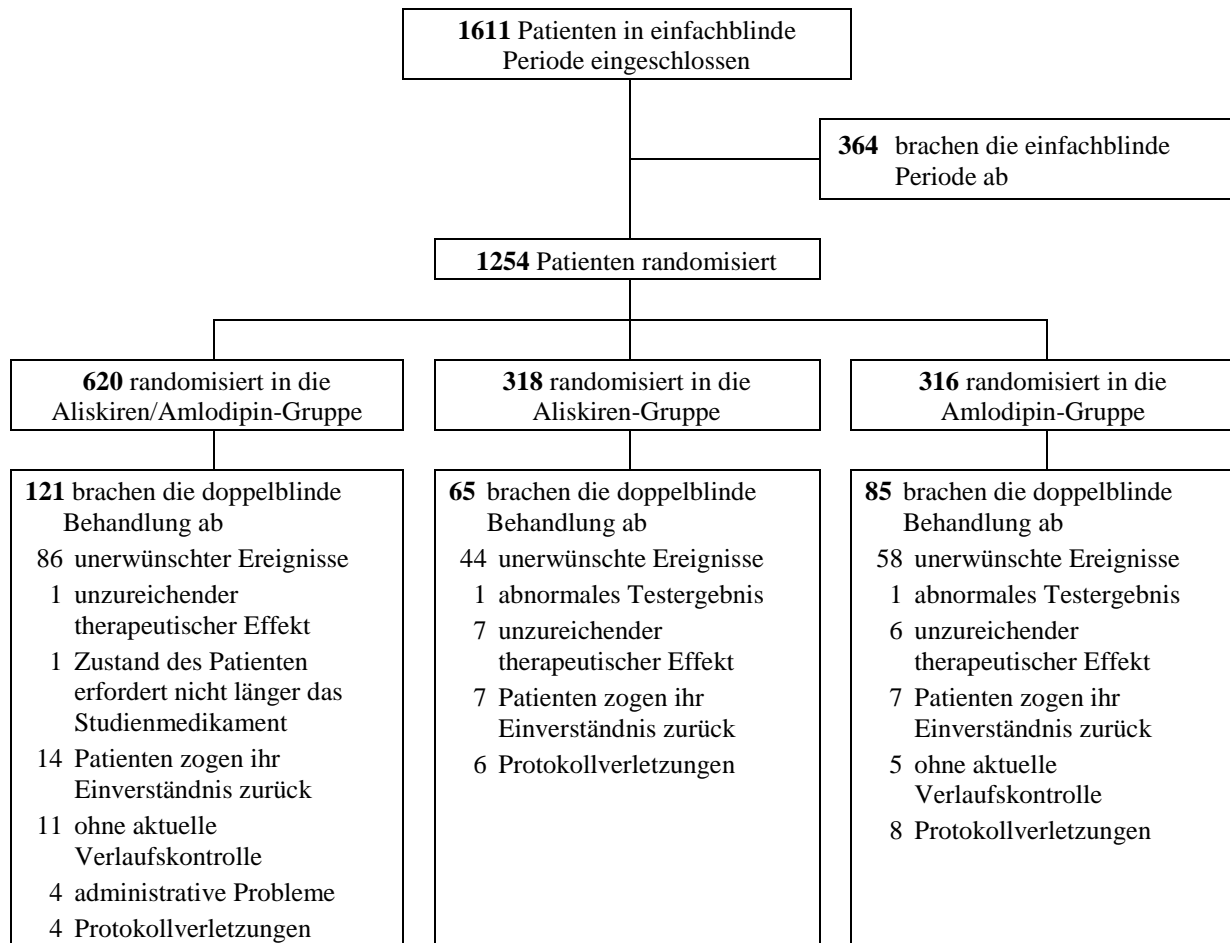


Tabelle 4-73 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SPA100AUS01

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primärziel: Vergleich der Veränderung im mittleren systolischen Blutdruck (msSBD) nach 8-wöchiger Behandlung ab Baseline mit einer Kombination von Aliskiren und Amlodipin (150/5 mg, 300/10 mg) gegenüber Amlodipin (5 mg, 10 mg) bei afro-amerikanischen Patienten mit einer Hypertonie Stufe 2.</p> <p>Sekundärziele: Vergleich der Veränderung im mittleren diastolischen Blutdruck (msDBD) nach 8-wöchiger Behandlung ab Baseline mit einer Kombination von Aliskiren und Amlodipin (150/5 mg, 300/10 mg) gegenüber Amlodipin (5 mg, 10 mg) bei afro-amerikanischen Patienten mit einer Hypertonie Stufe 2.</p> <p>Zusätzliche sekundäre Ziele waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung des Patientenanteils, der einen Kontrollwert des Blutdruckes (msSBD < 140 mmHg und msDBD < 90 mmHg) während der 8-wöchigen Behandlung mit einer Kombination von Aliskiren und Amlodipin (150/5 mg, 300/10 mg) gegenüber

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Amlodipin (5 mg, 10 mg) bei afro-amerikanischen Patienten mit einer Hypertonie Stufe 2 erreicht.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergleich des Anteils der Responder (msSBD < 140 mmHg oder ein Absenken ab Baseline \geq 20 mmHg) während der 8-wöchigen Behandlung mit einer Kombination von Aliskiren und Amlodipin (150/5 mg, 300/10 mg) gegenüber Amlodipin (5 mg, 10 mg) bei afro-amerikanischen Patienten mit einer Hypertonie Stufe 2. • Sicherheit und Verträglichkeit einer Kombination von Aliskiren und Amlodipin (150/5 mg, 300/10 mg) gegenüber Amlodipin (5 mg, 10 mg) bei afro-amerikanischen Patienten mit der Hypertonie Stufe 2. • Vergleich beim Auftreten peripherer Ödeme in afro-amerikanischen Patienten mit der Hypertonie Stufe 2, die eine Kombination von Aliskiren und Amlodipin (150/5 mg, 300/10 mg) gegenüber Amlodipin (5 mg, 10 mg) erhalten. <p>Explorativziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung 24-stündiger ambulanter Blutdruckmessungen (z. B. mittlerer ambulanter systolischer Blutdruck [SBD], diastolischer Blutdruck [DBD], Pulsdruck [PD] und ambulante Blutdruckmessungen [ABDM] für die letzte 6-stündige Dosierungsperiode; nächtliche und tägliche stündliche Blutdruck (BD)-Messungen) in einer Subgruppe von Patienten nach einer 8-wöchigen Behandlung mit einer Kombination von Aliskiren und Amlodipin (150/5 mg, 300/10 mg) gegenüber Amlodipin (5 mg, 10 mg) bei afro-amerikanischen Patienten mit der Hypertonie Stufe 2. • Gefäßelastizität, beurteilt durch den Augmentationsindex und dem zentralen Aortadruck in einer Subgruppe von Patienten, nach einer 8-wöchigen Behandlung mit einer Kombination von Aliskiren und Amlodipin (150/5 mg, 300/10 mg) gegenüber Amlodipin (5 mg, 10 mg) bei afro-amerikanischen Patienten mit der Hypertonie Stufe 2. • Beurteilung der Veränderung in der urinären Aldosteron- und urinären Albumin-Ausscheidungsrate (UAAR) in einer Subgruppe von Patienten nach einer 8-wöchigen Behandlung mit einer Kombination von Aliskiren und Amlodipin (150/5 mg, 300/10 mg) gegenüber Amlodipin (5 mg, 10 mg) bei afro-amerikanischen Patienten mit der Hypertonie Stufe 2. • Beurteilung der Veränderung im urinären Albumin-Kreatinin-Verhältnis (UACR) in einer Subgruppe von Patienten (keine Teilnahme an der ABPM Sub-Studie) nach einer 8-wöchigen Behandlung mit einer Kombination von Aliskiren und Amlodipin (150/5 mg, 300/10 mg) gegenüber Amlodipin (5 mg, 10 mg) bei afro-amerikanischen Patienten mit der Hypertonie Stufe 2. • Beurteilung der Veränderung für spezielle Biomarker (z. B. Plasmareninaktivität [PRA] und Plasmareninkonzentration [PRK]) nach einer 8-wöchigen Behandlung ab Baseline mit einer Kombination von Aliskiren und Amlodipin (150/5 mg, 300/10 mg) gegenüber Amlodipin (5 mg, 10 mg) bei afro-amerikanischen Patienten mit der Hypertonie Stufe 2 zu bewerten. • Explorative pharmakogenetische Beurteilungen, um zu untersuchen, ob eine individuelle, genetische Variation hinsichtlich des Medikamentenmetabolismus, der Hypertonie und dem Wirkstoffziel eine unterschiedliche Reaktion zu SPA100A bewirkt.
-	Methoden	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	8-wöchige, prospektive, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, doppelt-dummy, aktiv kontrollierte Parallelgruppen-Studie Randomisierungsverhältnis: 1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Überarbeitungen des Protokolls
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschluss:</p> <p>Patienten, die die folgenden Kriterien erfüllten, wurden in die Studie eingeschlossen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten, die teilnahmeberechtigt und fähig waren, an der Studie teilzunehmen und die eine schriftliche Einverständniserklärung abgaben, bevor irgendeine Beurteilung durchgeführt wurde. 2. Männer oder Frauen von mindestens 18 Jahren mit afro-amerikanischem Hintergrund. 3. Patienten mit Hypertonie Stufe 2, definiert als einen msSBD \geq 160 mmHg und $<$ 200 mmHg bei Visite 5 (Randomisierung) <p>Ausschluss:</p> <p>Patienten, auf die die folgenden Kriterien zutrafen, wurden von der Studie ausgeschlossen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. „Office-Blutdruck“, mit Manschette gemessen (msDBD \geq 110 mmHg und/oder msSBD \geq 200 mmHg) 2. Medikationseinnahme von mindestens vier Medikamenten gegen Hypertonie. 3. Patienten mit unkontrollierter Hypertonie (msSBD $>$180 mmHg), die mehr als ein Medikament gegen Hypertonie bei Visite 1 einnehmen. 4. Refraktärer Bluthochdruck, der nach Definition auf eine Dreifachtherapie bei einer maximalen Dosis eines jeden Medikaments nicht reagiert, wobei eines ein Diuretikum gewesen sein muss. Der refraktäre Bluthochdruck darf nicht das Blutdruckziel erreichen (140/90 mmHg). Eine Kombinationstherapie mit zwei aktiven Substanzen in einer festen Dosis entsprach hierbei zwei Medikamenten. 5. Unfähigkeit, alle vorherigen Medikamente gegen Hypertonie für mindestens 21 Tage vor Visite 5 sicher abzusetzen. 6. Applikation jedes Wirkstoffs gegen Hypertonie nach Visite 1. 7. Die Einnahme anderer Prüfsubstanzen und/oder Teilnahme in einer anderen klinischen Prüfung zum Zeitpunkt des Einschlusses oder innerhalb von 30 Tagen. 8. Bekannte Überempfindlichkeit auf eine der Prüfsubstanzen oder zu Substanzen, die zur selben therapeutischen Klasse wie die Prüfsubstanzen gehören (Kalziumkanalblocker oder direkte Renin-Inhibitoren). 9. Schwangere oder stillenden Frauen, wobei Schwangerschaft als der Zustand einer Frau nach der Empfängnis und bis zum Ende der Schwangerschaft definiert wird, bestätigt durch einen positiven hCG-Labortest ($>$ 5 mIU/ml). 10. Gebärfähige Frauen (WOCBP), definiert als alle Frauen, die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>physiologisch in der Lage sind, schwanger zu werden, einschließlich Frauen, deren Karriere, Lebensstil oder sexuelle Orientierung den Geschlechtsverkehr mit einem männlichen Partner ausschließt und Frauen, deren Partner durch Vasektomie oder andere Maßnahmen sterilisiert wurden, außer sie benutzten zwei Methoden zur Empfängnisverhütung. Die beiden Methoden konnten aus einer doppelten Barriere-Methode oder einer Barriere-Methode plus einer hormonellen Verhütung bestehen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Angemessene Barriere-Methoden der Empfängnisverhütung sind: Diaphragma, Kondombenutzung (durch den Partner), Intrauterinpressar (Kupfer oder hormonell), Schwamm oder Spermizide. Hormonale Kontrazeptiva sind alle vermarkteten empfängnisverhütenden Wirkstoffe, die Östrogen und/oder ein Progestativum enthalten. • Frauen galten als postmenopausal und als nicht gebärfähig, wenn sie 12 Monate eine natürliche (spontane) Amenorrhoe mit entsprechendem klinischen Profil (z. B. entsprechendes Alter, Vorgeschichte von vasomotorischen Symptomen) vorweisen oder sechs Monate eine spontane Amenorrhoe mit Serum FSH-Konzentrationen > 40 mIU/ml [und Estradiol < 20 pg/ml] aufwiesen oder eine chirurgische bilaterale Oophorektomie (mit oder ohne Hysterektomie) mindestens vor sechs Wochen gehabt hatten. Bei der Oophorektomie allein nur dann, wenn die Gebärfähigkeit durch eine nachfolgende Hormonspiegelmessung ausgeschlossen wurde. <p>11. Vorgeschichte einer malignen Erkrankung irgendeines Organsystems (andere als lokale Basalzellkarzinome der Haut), behandelt oder unbehandelt, innerhalb der letzten 5 Jahre, egal ob ein lokales Rezidiv oder Metastasen nachgewiesen werden konnten oder nicht.</p> <p>12. Nachweis einer sekundären Form der Hypertonie, einschließlich aber nicht begrenzt auf die folgenden Punkte: Aortenisthmusstenose, Hyperaldosteronismus, ein- oder zweiseitige Nierenarterienstenose, Cushing-Syndrom, polyzystische Nierenerkrankung oder Phäochromozytom.</p> <p>13. Bekannte Keith-Wagener Grad III oder IV hypertensive Retinopathie.</p> <p>14. Vorgeschichte eines Angioödems aufgrund der Verwendung von einem ARB oder ACEI.</p> <p>15. Vorgeschichte einer hypertensiven Enzephalopathie, eines Schlaganfalls, einer transienten ischämischen Attacke (TIA), einer Herzinsuffizienz (New York Heart Association [NYHA] Klasse II-IV), einer koronaren Bypass-Operation, einer perkutanen koronaren Intervention (PCI), einer instabilen Angina pectoris oder eines Myokardinfarkts innerhalb der letzten 12 Monate.</p> <p>16. Eine aktuelle Angina pectoris, die eine pharmakologische Therapie benötigt (eine andere als stabile Gaben oraler oder topischer Nitrate).</p> <p>17. Zweit- oder drittgradiger Herzblock ohne Schrittmacher.</p> <p>18. Vorhofflimmern oder -flattern bei Visite 1, oder möglicherweise lebensbedrohende oder andere symptomatische Arrhythmien während der 12 Monate vor Visite 1.</p> <p>19. Klinisch signifikante Herzklappenerkrankung.</p> <p>20. Serumnatriumwert geringer als die Untergrenze im Normalbereich (LLN), Serumkaliumwert < 3,5 mEq/l oder ≥ 5,5 mEq/l bei Visite 1.</p> <p>21. Patienten mit Diabetes mellitus, die folgende Kriterien erfüllten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus • Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus mit HbA1c > 10 % • Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, die Insulin benötigen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, die nicht auf einer dauerhaften Diät waren und (falls benötigt) nicht eine stabile orale, anti-hyperglykämische Medikation 30 Tage vor Visite 1 einnahmen. 22. Vorgeschichte oder Nachweis von Drogen- oder Alkoholmissbrauch in den letzten 12 Monaten. 23. Jeder chirurgischer oder medizinischer Zustand, der im Ermessen des Prüfarztes oder des medizinischen Monitors von Novartis den Patienten ein höheres Risiko bei seiner/ihrer Teilnahme in der Studie aussetzt oder den Patienten wahrscheinlich davon abhalten könnte, die Anforderungen der Studie zu erfüllen oder die Studie zu beenden. 24. Jeder chirurgischer oder medizinischer Zustand, der signifikant die Absorption, die Verteilung, den Metabolismus oder die Ausscheidung der Studienmedikamente verändern könnte, einschließlich aber nicht begrenzt auf einen der folgenden Punkte: <ul style="list-style-type: none"> • Vorgeschichte einer größeren Gastrointestinaltraktoperation wie z.B. eine Gastrektomie, Gastroenterostomie oder eine Darmresektion. • Vorgeschichte einer akuten Darmentzündungserkrankung während der 12 Monate vor Visite 1. • akute Gastritis, Duodenal- oder Magengeschwüre oder Blutungen im Gastrointestinaltrakt während der drei Monate vor Visite 1. • Jede bekannte Pankreas-Verletzung, Pankreatitis oder Nachweis einer verschlechterten Pankreasfunktion/-verletzung durch eine anormale Lipase oder Amylase während der 12 Monate vor Visite 1. • Nachweis einer Lebererkrankung gemäß folgender Angaben: SGOT oder SGPT > 3x ULN bei Visite 1, eine bekannte Leberenzephalopathie, bekannte Ösophagus-Varizen oder eine Vorgeschichte eines portokavalen Shunts. • Nachweis einer Beeinträchtigung der Nieren gemäß folgender Angaben: Serumkreatinin > 1,5 x über der Grenze des Normalbereichs bei Visite 1, eine Vorgeschichte mit Dialyse oder ein bekanntes nephrotisches Syndrom. • Gegenwärtige Behandlung mit Cholestyramin- oder Colestipolharzen. 25. Personen, die direkt an der Ausführung der Studie beteiligt sind. 26. Patienten mit bekannten Versäumnissen medizinischer Behandlungen oder fehlender Bereitschaft, das Studienprotokoll zu erfüllen. 27. Jede Bedingung, die nach Meinung des Prüfarztes oder des Novartis Monitors die Bewertung und die Interpretation der Wirksamkeit und /oder Sicherheit durcheinander bringen würde. <p>Zusätzliche Ausschlusskriterien für Patienten der ABPM-Substudie:</p> <ul style="list-style-type: none"> 28. Armumfang > 42 cm. 29. Nachtschichtarbeiter. 30. Personen mit Schlafproblemen.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Etwa 442 männliche und weibliche Patienten mit einer Stufe 2 Hypertonie wurden in bis zu 75 Zentren innerhalb den USA randomisiert.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Die Studie umfasste zwei Perioden und maximal 8 Visiten. Periode 1 begann mit einer ein- bis vierwöchigen Auswaschzeit. Geeignete Patienten wurden dann in die Periode 2 in einem 1:1-Verhältnis in eine von zwei Behandlungsgruppen randomisiert, um eine doppelblinde Behandlung mit der Kombination von Aliskiren und Amlodipin oder eine Amlodipin-Monotherapie zu erhalten.</p> <p>Doppelblinde Studienmedikamente und korrespondierende Placebo wurden als identisch erscheinende Tabletten/Kapseln in Flaschen bereitgestellt:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Aliskiren (150 mg) als Filmtablette - Amlodipin (5 mg) in Kapselform. - Placebo <p>Placebo waren in Größe, Form und Farbe gleichartig zu Aliskiren (150 mg) und Amlodipin (5 mg). Um die Studie angemessen zu verblinden, wurde von den Patienten gefordert, insgesamt vier Tabletten/Kapseln pro Tag (zwei Tabletten und zwei Kapseln der Studienmedikamente pro Tag) von Visite 5 bis Visite 8 einzunehmen.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Die primäre Wirksamkeitsvariable war die Veränderung ab Baseline in msSBD. Der primäre Analyse-Zeitpunkt war Woche 8, aber eine sekundäre Analyse wurde auch an Woche 1 und 4 durchgeführt. Die Analyse der primären Wirksamkeitsvariablen basierte auf dem Full-Analyse-Set unter Verwendung sowohl der „last-observation-carried-forward“- (LOCF) als auch der „beobachtete Fälle“-Kalkulationsmethode.</p> <p>Sekundäre Wirksamkeitsvariablen waren die folgenden:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Veränderung ab Baseline in msDBD (zentrale sekundäre Wirksamkeitsvariable). 2. Anteil der Patienten, die einen Kontrollwert des Blutdruckes erreichen (<140/90 mmHg). 3. Anteil der Responder (msSBD < 140 mmHg oder eine Absenken von ≥ 20 mmHg). 4. Anteil der Patienten mit peripheren Ödemen. <p>Der primäre Analyse-Zeitpunkt für die oberen sekundären Wirksamkeitsvariablen war Woche 8, aber sekundäre Analysen wurden auch an Woche 1 und 4 durchgeführt.</p> <p>Die Analyse der sekundären Wirksamkeitsvariablen 1 wurde für das Full-Analyse-Set vollzogen, indem sowohl LOCF als auch OC verwendet wurden. Die Analysen der sekundären Wirksamkeitsvariablen 2, 3 und 4 wurden für das Full-Analyse-Set vollzogen, indem nur OC verwendet wurde.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es wurden keine Änderungen zu den geplanten Analysen gemacht.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Probengröße wurde basierend auf folgende Annahmen ermittelt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primärer Vergleich: Beurteilung der Überlegenheit bei Aliskiren und Amlodipin (150/5 mg, 300/10 mg) gegenüber Amlodipin (5 mg, 10 mg) bei Woche 8. • Primäre Wirksamkeitsvariable: Änderung in der Baseline in msSBD bis zum Ende der Studie. • Test: Zweistichprobentest (zweiseitig) • Erwarteter Behandlungsunterschied: 4 mmHg • Standardabweichung (SD): 14 mmHg <p>Die obere Annahme der SD basierte auf Erkenntnissen von einer früheren Aliskiren-Studie durch Novartis.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Signifikanzniveau: 0,05 (zweiseitig) • Power des Tests: 85 % • Verwendete Software: nQuery Advisor 5.0

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Probengröße wurde basierend auf den oberen Annahmen ermittelt: etwa 442 randomisierte Patienten (221 pro Gruppe) waren geplant, um die Überlegenheit zwischen den beiden Behandlungsschemas hinsichtlich der primären Wirksamkeitsvariable zu testen. Insgesamt wurden 443 Patienten in die Studie randomisiert (220 Patienten zu der Aliskiren/Amlodipin-Gruppe und 223 Patienten zu der Amlodipin-Gruppe). Die Probengröße stellte eine mehr als 90 %-ige Power zur Verfügung, um die Überlegenheit zwischen den beiden Behandlungsschemas hinsichtlich der zentralen sekundären Wirksamkeitsvariable, der Veränderung in msDBD ab Baseline in Woche 8, der Annahme eines erwarteten Behandlungsunterschieds von 3 mmHg in msDBD zwischen den zwei Behandlungsschemas und einer Standardabweichung von 9 mmHg bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 zu testen. Eine Untergruppe von etwa 160 randomisierten Patienten (80 pro Arm) war geplant, um die 24-stündige ABPM und spezifische Biomarkerprofile zu bewerten. Die Probengröße für die Explorativanalysen der ABPM-Messungen und bestimmter Biomarker wurde nicht aufgrund von statistischen Ermittlungen bestimmt. Insgesamt 147 Patienten wurden in die ABPM-Substudie randomisiert (76 Patienten in die Aliskiren/Amlodipin-Gruppe und 71 Patienten in die Amlodipin-Gruppe).
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es waren keine Zwischenanalysen für diese Studie geplant oder wurden durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Randomisierungsliste, über ein „Interactive Voice Responding System“ (IVRS)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Eine zentralisierte Blockrandomisierung mit einem 1:1 Zuteilungsverhältnis wurde durch IVRS durchgeführt. Eine Serie zufälliger Nummern (z.B. eine 1000er-Serie) wurde durch IVRS erzeugt. Wurde einmal ein Block der Serie für einen Patienten eines Zentrums bestimmt, wurde die nächstniedrige verfügbare zufällige Nummer innerhalb des Blocks dem nächsten Patienten aus diesem Zentrum zugeteilt.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Eine Serie zufälliger Nummern (z.B. eine 1000er-Serie) wurde durch IVRS erzeugt. Wurde einmal ein Block der Serie für einen Patienten eines Zentrums bestimmt, wurde die nächstniedrige verfügbare zufällige Nummer innerhalb des Blocks dem nächsten Patienten aus diesem Zentrum zugeteilt. Ein Randomisierungsblock, der einem Zentrum zugeteilt worden war, blieb nur für dieses Zentrum reserviert. Keine Randomisierungsnummer dieses Blocks wurde einem Patienten von einem anderen Zentrum zugeteilt. Das Randomisierungsschema wurde durch einen Vertreter der „Biometrics Quality Assurance“ geprüft und nach der Billigung gesperrt.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die	Bei Visite 5 erhielten alle Patienten eine Randomisierungsnummer, die sie einer der Behandlungsgruppen zuordnete. Der Prüfarzt oder sein/ihr Delegierter rief das IVRS an und bestätigte, dass der Patient alle Einschluss-/Ausschlusskriterien erfüllt hat. Das IVRS ordnete dem Patienten eine Randomisierungsnummer zu, die dazu benutzt wurde, den Patienten in einen Behandlungsarm zu verteilen, und spezifizierte

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	eine einmalige Medikationsnummer für die erste Packung der Studienmedikamente, die an den Patienten ausgegeben wurde.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>Patienten, Mitarbeiter des Prüfarztes, die Personen, die die Beurteilungen durchgeführt haben, und die Datenanalytiker blieben gegenüber der Art der Behandlung vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Datenbankschluss verblindet, indem die folgenden Methoden benutzt wurden:</p> <p>(1) Die Randomisierungsdaten wurden bis zum Zeitpunkt der Entblindung streng vertraulich behandelt und waren nur autorisiertem Personal zugänglich; und:</p> <p>(2) Die Identität der Behandlung blieb durch die Verwendung von Studienmedikamenten, die alle in der Verpackung, Etikettierung, Zuteilungsplan, Erscheinungsbild und im Geruch identisch waren, verdeckt.</p> <p>Ein Doppel-Dummy-Design wurde verwendet, weil die Identität der Studienmedikamente aufgrund ihrer unterschiedlichen Formen nicht verborgen werden konnte.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	<p>Die Identität der Behandlung blieb durch die Verwendung von Studienmedikamenten, die alle in der Verpackung, Etikettierung, Zuteilungsplan, Erscheinungsbild und im Geruch identisch waren, verdeckt.</p> <p>Ein Doppel-Dummy-Design wurde verwendet, weil die Identität der Studienmedikamente aufgrund ihrer unterschiedlichen Formen nicht verborgen werden konnte.</p>
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Falls nicht anders angegeben wurden alle statistischen Tests gegen eine zweiseitige alternative Hypothese unter Verwendung eines Signifikanzniveaus von 0,05 durchgeführt.</p> <p>Die Daten aller Zentren, die an dieser Studie teilgenommen haben, wurden zusammengeführt, so dass eine ausreichende Zahl an Patienten für die Analysen zur Verfügung stand.</p> <p>Die folgenden Analysen-Sets wurden für die Analysen benutzt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eingeschlossenes Set – alle Patienten, die in die einfach-blinde Anlaufperiode kamen • Randomisiertes Set – alle Patienten, die eine Randomisierungsnummer erhielten, ungeachtet der Tatsache, ob die Patienten die Medikamente der klinischen Prüfung erhielten oder nicht • Full-Analyse-Set – alle Patienten, denen eine Studienbehandlung zugeteilt worden ist. Die Patienten wurden anhand der Behandlung analysiert, der sie bei der Randomisierung zugeteilt worden sind. • Sicherheits-Set – alle Patienten, die mindestens eine Gabe der doppelblinden Medikamente der klinischen Prüfung erhielten. Die Patienten wurden anhand der Behandlung analysiert, die sie erhielten. <p>Hintergrund- und relevante Baseline-Informationen wurden angegeben und mit Hilfe entsprechender deskriptiver Statistik (Probengröße, fehlende Werte, Mittelwert, Standardabweichung, Median und Reichweite für stetige Variablen; Anzahl und Anteil für kategorische Variablen) zusammengefasst. Ein Zweistichproben-t-Test für stetige Variablen und ein Chi-Quadrat-Test oder Fisher's Exakt-Test für</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>kategorische Variablen wurden verwendet, um die Homogenität zwischen beiden Behandlungsgruppen zu testen.</p> <p>Es soll angemerkt werden, dass die p-Werte, die aus diesen Vergleichen stammten, für deskriptive Ziele zur Verfügung standen und nicht in Betracht gezogen wurden, um eine formale Grundlage zur Faktorbestimmung zu definieren, die in statistische Analysemodelle einbezogen wurde. Die Dauer der Exposition durch Studienmedikamente wurde durch das Behandlungsschema zusammengefasst. Eine zusammenfassende Statistik steht für die Expositionsdauer (Anzahl der Tage) der Studienmedikation zur Verfügung (letztes bekanntes Datum, an dem ein Patient die Studienmedikation eingenommen hat – Datum der ersten Gabe + 1). Zusätzlich wurde die Dauer der Exposition durch Studienmedikamente in jedem Behandlungsschema getrennt nach der Dosishöhe zusammengefasst.</p> <p>Alle früheren und begleitenden Medikamente genauso wie alle früheren antihypertensiven Medikamente, die sich von der Studienmedikation unterschieden, wurden für jeden Patienten aufgelistet. Die Anzahl und der Anteil der Patienten, die solche Medikamente einnahmen, wurden folgendermaßen zusammengefasst: (1) frühere Medikation oder frühere antihypertensive Medikation, innerhalb der 30-Tageperiode unmittelbar vor der ersten Gabe der Studienmedikamente verabreicht; und (2) begleitende Medikamente, mit denen im Studienzeitraum begonnen oder weitergemacht wurde.</p> <p>Die primäre Wirksamkeitsvariable entsprach der Veränderung im msSBD ab Baseline. Tests für die Überlegenheit der Aliskiren/Amlodipin-Behandlung gegenüber der Amlodipin-Behandlung basierte auf der folgenden Null-Hypothese und einer zweiseitigen Alternativhypothese: $H_0: \mu_{AAm} = \mu_{Am}$ gegen $H_a: \mu_{AAm} \neq \mu_{Am}$ wobei μ_{AAm} bzw. μ_A für die mittlere Veränderung im msSBD an Woche 8 im Aliskiren/Amlodipin-Behandlungsschema bzw. im Amlodipin-Behandlungsschema stehen. Ein zweiseitiger Test wurde bei einem 5 %-igen Signifikanzniveau durchgeführt. Das Aliskiren/Amlodipin-Behandlungsschema wurde als signifikant besser als das Amlodipin-Behandlungsschema erachtet, wenn die Null-Hypothese (kein Unterschied) verworfen und ein Unterschied in der mittleren Veränderung im msSBD an Woche 8 zugunsten des Aliskiren/Amlodipin-Behandlungsschemas festgestellt wurde. Um die mittlere Veränderung von der Baseline in msSBD zwischen den zwei Behandlungsschemas an Woche 8 zu vergleichen, wurde eine ANCOVA benutzt, mit einer Baseline-Beurteilung als Kovariate und die Behandlung und das zusammengefasste Zentrum als Faktoren in dem Model.</p> <p>Mittelwerte und mittlere Unterschiede, die kleinsten Quadratsummen und die kleinsten Quadrate-Mittelwertdifferenzen, 95 %-ige Konfidenzintervalle und die p-Werte der Behandlung für den Vergleich Aliskiren/Amlodipin-Amlodipin wurden wiedergegeben. Gepaarte t-Tests (oder Wilcoxon-Rangsummentests) wurden ausgeführt, um zu ermitteln, ob signifikante Veränderungen innerhalb der Behandlungsschemas ab Baseline auftraten. Ein 95 %-iges Konfidenzintervall für die Veränderungen von der Baseline innerhalb der Behandlungsschemas und für die mittlere Differenz zwischen den Behandlungsschemas wurde auch zur Verfügung gestellt, basierend auf Ein-Stichproben- bzw. Zwei-Stichproben-t-Verteilungen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Das ANCOVA-Model zur Analyse der sekundären Wirksamkeitsvariablen 1 (sekundäre Schlüsselwirksamkeitsvariable) entsprach dem ANCOVA-Model für die primäre Wirksamkeitsvariable. Eine unterstützende Längsschnittanalyse wurde ebenfalls für die sekundäre Schlüsselwirksamkeitsvariable durchgeführt unter Verwendung des gleichen Ansatzes wie bei der Analyse der primären Wirksamkeitsvariablen.</p> <p>Die sekundären Wirksamkeitsvariablen 2, 3 und 4 wurden unter Verwendung des Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) Chi-Quadrat-Tests für die zusammengefassten Zentren stratifiziert. Ein 95 %-iges Konfidenzintervall für den Unterschied zwischen zwei Behandlungsschemas wurde unter Verwendung der normalen Annäherung an eine binominale Verteilung berechnet. Der Anteil der Responder, der Anteil der Patienten, die einen Kontrollwert des Blutdruckes erreichten, und der Anteil der Patienten mit peripheren Ödemen wurden mittels der Häufigkeit und der Prozentsätze für alle Visiten nach der Baseline zusammengefasst. Zwei Arten von Prozentsätzen wurden dargestellt: der individuelle Prozentsatz und der kumulative Prozentsatz. „Individuell“ bezog sich auf Patienten, die bei der entsprechenden Visite den Kontrollwert des Blutdruckes oder eine Ansprechreaktion erreichten oder periphere Ödeme hatten. „Kumulativ“ bezog sich hingegen auf Patienten, bei denen dies vor oder bei der entsprechenden Visite auftrat. Falls dies mehr als einmal passierte, wurde nur das erste Auftreten gezählt.</p> <p>Explorative Analysen: Eine Mischmodell-Analyse mit Messwiederholungen (SAS-Prozedur MIXED) wurde für die Behandlung, Dosierungsstunde und Behandlung-nach-Dosierungsstunde-Wechselwirkung eingesetzt. Die kleinsten Quadratsummen und Standardfehler, die kleinsten Quadrat-Mittelwertdifferenzen, 95 %-ige Konfidenzintervalle bei den kleinsten Quadrat-Mittelwertdifferenzen und die p-Werte der Behandlung für den Vergleich Aliskiren/Amlodipin-Amlodipin wurden wiedergegeben. Die p-Werte für die Dosierungsstunde und die Behandlung-nach-Dosierungsstunde-Wechselwirkung wurden ebenfalls wiedergegeben. Für Vergleiche innerhalb der Behandlung wurden 95 %-ige Konfidenzintervalle der kleinsten Quadratsummen und p-Werte für die Signifikanz der kleinsten Quadratsummen für jedes Behandlungsschema wiedergegeben. Die Mischmodell-Analyse mit Messwiederholungen wurde für die 24-stündige ABPM-Substudie mit Hilfe stündlicher ambulanter SBD-Daten durchgeführt.</p> <p>Die gleiche Analyse wurde auch für die anderen ABPM-explorativen Wirksamkeitsvariablen im Kompletgruppenfall und Subgruppenfall durchgeführt. Für die Plasma- und Urin-Biomarker wurden zusätzliche Analysen auch unter Verwendung nicht-parametrischer Tests und log-transformierter Daten durchgeführt. Die nicht-parametrischen Tests wurden durchgeführt, um die Veränderung ab Baseline innerhalb jeder Behandlung (Wilcoxon-Rangsummentest) und zwischen den Behandlungsvergleichen (stratifizierter Wilcoxon-Rangsummentest [van Elteren's Test] zu analysieren. Um den mittleren Log (Biomarker) zwischen den zwei Behandlungsschemas zu vergleichen, wurde eine Analyse des Kovarianz-Modells (ANCOVA) hinsichtlich Log(Endpunkt, Woche 8) als die abhängige Variable verwendet mit Log(Baseline) als eine Kovariate und die Behandlung und das zusammengefasste Zentrum als Faktoren im Modell.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Mittlere Unterschiede, die kleinsten Quadrate-Mittelwertdifferenzen, 95 %-ige Konfidenzintervalle und die p-Werte der Behandlung für den Vergleich Aliskiren/Amlodipin-Amlodipin wurden wiedergegeben. Zusätzlich wurde der geometrische Mittelwert in Verbindung mit dem arithmetischen Mittelwert angegeben. Eine ANCOVA hinsichtlich $\text{Log}(\text{Endpunkt, Woche 8}) - \text{Log}(\text{Baseline})$ als die abhängigen Variablen mit $\text{Log}(\text{Baseline})$ als Kovariate sowie Behandlung und zusammengefasstes Zentrum als Faktoren in dem Model wurde durchgeführt. Die kleinsten Quadratsummen und kleinsten Quadrate-Mittelwertdifferenzen (95 %-iges Konfidenzintervall) der ANCOVA wurden rücktransformiert, um die Ergebnisse als Ausdruck „Verhältnis Woche 8/Baseline“ zu erhalten.</p> <p>Der geometrische Mittelwert und der kleinste Quadratsummenmittelwert für das Verhältnis „Woche 8/Baseline“ innerhalb jeder Behandlung, das kleinste Quadratsummenmittelwert-Verhältnis, der geschätzte die beiden Behandlungen vergleichende p-Wert und das 95 %-ige Konfidenzintervall wurden angegeben.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Eine Längsschnittanalyse der primären Wirksamkeitsvariable und der zentralen sekundären Wirksamkeitsvariablen wurden für das Full-Analyse-Set durchgeführt. Subgruppen-Analysen der primären Wirksamkeitsvariable (Veränderung im msSBD ab Baseline) und der zentralen sekundären Wirksamkeitsvariablen (Veränderung im msDBD ab Baseline, Anteil der Patienten, die eine Blutdruckkontrolle erreichten, Anteil der Responder) wurde auf Grundlage folgender Parameter durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (< 55 Jahre, ≥ 55 Jahre, < 65 Jahre, ≥ 65 Jahre, < 75 Jahre und ≥ 75 Jahre) • Geschlecht (männlich; weiblich) • PRA zur Baseline ($\leq 0,65$ ng/ml/h; $> 0,65$ ng/ml/h) • Patienten mit einem msDBD ≥ 90 mmHg <p>Die Biomarker PRA-Analyse wurde ebenfalls auf Grundlage der PRA zur Baseline durchgeführt ($\leq 0,65$ ng/ml/h; $> 0,65$ ng/ml/h).</p> <p>Die Subgruppen-Analysen wurden für die primäre Wirksamkeitsvariable und die sekundären Wirksamkeitsvariablen innerhalb von Subgruppen zur Woche 8 für das Full-Analyse-Set unter Verwendung der gleichen Herangehensweise durchgeführt wie bei der Analyse der primären Wirksamkeitsvariable und der sekundären Wirksamkeitsvariablen im Falle der kompletten Gruppe. Außerdem wurden die primäre Wirksamkeitsvariable und die zentrale sekundäre Wirksamkeitsvariable mit LOCF analysiert, während die anderen sekundären Wirksamkeitsvariablen mittels OC analysiert wurden.</p>
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	siehe Tabelle 10-1 und das Flussdiagramm zu dieser Tabelle;
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden,	siehe Tabelle 10-1; Die Analyse des primären Zielkriteriums erfolgte im Full-Analysis-Set (=randomisiertes Set=ITT).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Ja, siehe Tabelle 10-1;
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	24. Februar 2009 (erster Patient erste Visite (FPFV)) 10. August 2009 (letzter Patient letzte Visite (LPLV))
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

Tabelle 10-1 Anordnung der Patienten

	Aliskiren/ Amlodipin	Amlodipin	Gesamt
Anzahl (%) der Patienten			
gescreent			729
randomisiert	220	223	443
Full-Analyse-Set ^a – n (%)	220 (100,0)	223 (100,0)	443 (100,0)
Sicherheits-Set ^b – n (%)	220 (100,0)	223 (100,0)	443 (100,0)
ABPM Substudien-Set ^c – n (%)	76 (34,5)	71 (31,8)	147 (33,2)
Abgebrochen – n (%)	14 (6,4)	19 (8,5)	33 (7,4)
Hauptgründe für einen Abbruch - n (%)			
UE(s)	9 (4,1)	3 (1,3)	12 (2,7)
Anormale(r) Laborwert(e)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Abnorme(s) Prüfverfahrensergebnis(se)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Unzureichender therapeutischer Effekt	0 (0,0)	2 (0,9)	2 (0,5)
Zustand des Patienten erfordert nicht länger das Studienmedikament	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Patient zog sein Einverständnis zurück	4 (1,8)	5 (2,2)	9 (2,0)
Ohne aktuelle Verlaufskontrolle	1 (0,5)	6 (2,7)	7 (1,6)
Administrative Probleme	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tod	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Protokollabweichung	0 (0,0)	3 (1,3)	3 (0,7)

ABPM = ambulantes Blutdruck-Monitoring

Hinweis: Der Nenner für die Prozentsätze war die Anzahl der randomisierten Patienten.

a. Das Full-Analyse-Set bestand aus allen Patienten, denen Studienmedikamente zugeteilt worden sind.

b. Das Sicherheits-Set schloss alle Patienten ein, die zumindest eine Gabe der doppelblinden Studienmedikamente erhalten haben.

c. Das ABPM Substudien-Set schloss alle Patienten ein, die die Studienkriterien für die Randomisierung erfüllten und die teilnahmeberechtigt und gewillt waren, an der ABPM-Substudie teilzunehmen.

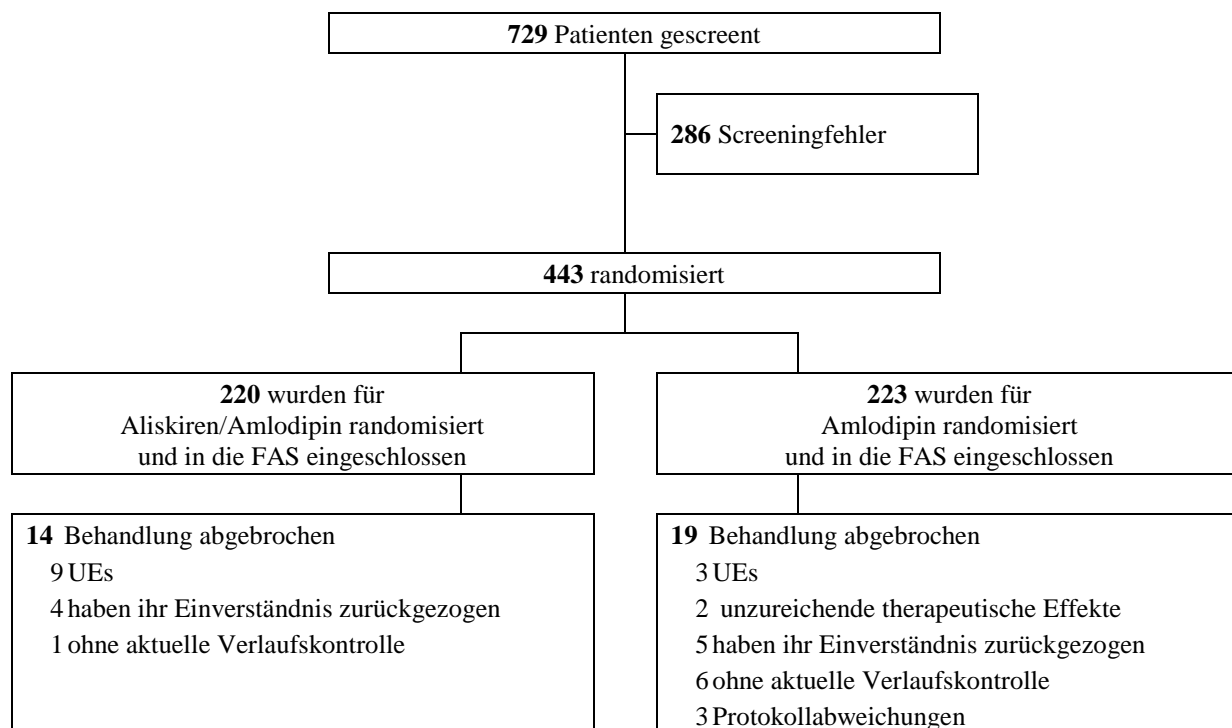


Tabelle 4-74 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SPP100A2305

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primärziel: Bewertung der Wirksamkeit der Kombination aus Aliskiren 150 mg und Amlodipin 5 mg bei Patienten mit essentieller Hypertonie, die nicht auf Amlodipin 5 mg allein ansprechen. Dies wurde durch die Hypothese der überlegenen Reduktion des msDBP-Wertes ab Baseline durch die Kombinationstherapie im Vergleich zu Amlodipin 5 mg nach 6 Wochen Behandlung getestet.</p> <p>Sekundärziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der Wirksamkeit der Kombination aus Aliskiren 150 mg und Amlodipin 5 mg bei Patienten mit essentieller Hypertonie, die nicht auf Amlodipin 5 mg allein ansprechen. Dies wurde durch die Hypothese der überlegenen Reduktion des msSBP-Wertes ab Baseline durch die Kombinationstherapie im Vergleich zu Amlodipin 5 mg nach 6 Wochen Behandlung getestet. • Vergleich der Sicherheit und Verträglichkeit der Kombination aus Aliskiren 150 mg und Amlodipin 5 mg im Vergleich zu Amlodipin 5 mg bei Patienten mit essentieller Hypertonie, die nicht auf Amlodipin 5 mg allein ansprechen. • Bewertung der Wirksamkeit (Veränderung des msDBP- und msSBP-Wert ab Baseline) der Kombination aus Aliskiren 150 mg und Amlodipin 5 mg im Vergleich zu Amlodipin 10 mg bei Patienten, die nicht auf Amlodipin 5 mg allein ansprechen. • Vergleich der Sicherheit und Verträglichkeit der Kombination aus Aliskiren 150 mg und Amlodipin 5 mg im Vergleich zu Amlodipin 10 mg bei Patienten, die nicht auf Amlodipin 5 mg allein ansprechen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Vergleich des Anteils der Patienten, die eine erfolgreiches Ansprechen erreichen (msDBP-Wert < 90 mmHg oder eine Verringerung von ≥ 10 mmHg zum Baseline-Wert) bezogen auf alle Behandlungsgruppen. • Vergleich des Anteils der Patienten, die einen Blutdruck-Kontrollwert von msSBP < 140 mmHg und msDBP < 90 mmHg erreichen, bezogen auf alle Behandlungsgruppen. • Bewertung der Wirkung von Aliskiren 150 mg kombiniert mit Amlodipin 5 mg im Vergleich zu Amlodipin 5 mg und 10 mg auf die Plasma-Renin-Aktivität (PRA) in einer Teilmenge von ca. 150 Patienten, die nicht auf Amlodipin 5 mg allein ansprechen.
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Dies war eine doppelblinde, randomisierte, multizentrische, Parallel-Gruppen-Studie zum Vergleich der Sicherheit und Wirksamkeit von Amlodipin 5 mg, Amlodipin 10 mg und der Kombination aus Aliskiren 150 mg und Amlodipin 5 mg bei Patienten mit essentieller Hypertonie, die nicht auf Amlodipin 5 mg allein ansprechen (msDBP-Wert von ≥ 90 MmHg nach 4 Wochen Behandlung mit Amlodipin 5 mg).</p> <p>Patienten wurden gleichmäßig zu einer der drei doppelblinden Behandlungsgruppen randomisiert: Amlodipin 5 mg, Amlodipin 10 mg oder die Kombination aus Amlodipin 5 mg und Aliskiren 150 mg; einmal täglich.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Das Studienprotokoll wurde zwei Mal geändert.</p> <p>Amendment 1, gültig, bevor überhaupt Patienten in die Studie aufgenommen wurden: Dieses sah eine Blutprobensammlung für die Analyse von PRA in einer Teilmenge von Patienten (ca. 50 in jeder Behandlungsgruppe) an Visite 4 und 7 vor.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Verwendung eines automatischen Blutdruckmessgeräts (Omron HEM-705CP) als ein Standard-Quecksilber-Blutdruckmessgerät für die Beurteilung der Blutdruck bei jedem Besuch in der Studie war erforderlich. <p>Der Wirkmechanismus für Aliskiren umfasst die Hemmung von PRA (indem es die Spaltung von Renin zu Angiotensinogen verhindert). Die Messung von PRA in einer Teilmenge von Patienten (ca. 50 in jeder Behandlungsgruppe) wurde ergänzt, um Informationen über den Mechanismus zu erlangen, durch den Aliskiren zur blutdrucksenkenden Wirkung von Amlodipin beitragen könnte.</p> <p>Automatisierte Blutdruckmessgeräte wurden in dieser Studie eingesetzt, obwohl bekannt ist, dass die Verwendung von Quecksilber-Blutdruckmessgeräte in vielen Institutionen verboten ist. Mit der Verwendung eines Omron HEM-705CP Gerätes war ein validiertes Gerät für alle Blutdruck-Messungen verfügbar und dadurch eine standardisierte Erhebung der primären Endpunkt-Daten möglich.</p> <p>Amendment 2, gültig nach dem Einschluss von 27,6 % der Patienten, erlaubte eine optionale zweiwöchige Verlängerung der Washout-Periode vor Beginn der einfachblinden Phase mit Amlodipin in dieser Studie. Diese Option war nötig, da die ersten zwei Wochen Auswaschung nicht genügend Zeit für eine große Anzahl von anfangs gescreenten Patienten bot, damit der Blutdruck über die normalen Werte steigen konnte. Diese Änderung hatte keinen Auswirkungen auf</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		die Sicherheit der Patienten, da diese zu jedem Zeitpunkt der Studie auf einen msDBP-Wert ≥ 110 mmHg oder einen msSBP-Wert ≥ 180 mmHg eingestellt wurden.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschluss:</p> <p>Patienten waren für die Aufnahme in die Studie geeignet, wenn sie die folgenden Kriterien erfüllten:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ambulant behandelte Patienten im Alter von mindestens 18 Jahren. 2. Männliche oder weibliche Patienten. Weibliche Patienten müssen entweder seit einem Jahr in der Menopause bzw. chirurgisch steril sein oder effektive Verhütungsmethoden anwenden, z. B. orale Kontrazeptiva, Barriere-Methode mit Spermizid oder ein t-förmiges Intrauterinpessar. 3. Patienten mit essentieller Hypertonie. <ul style="list-style-type: none"> • Nicht behandelte Patienten mit einem msDBP-Wert von ≥ 95 mmHg und < 110 mmHg. • Behandelte Patienten mit einem msDBP-Wert von < 110 mmHg. 4. Patienten, die geeignet und fähig zur Teilnahme sowie die nach Aufklärung über Zweck und Art der Studie zugestimmt haben. <p>Um für die einfachblinde Behandlung bei Visite 2 (Tag -28) geeignet zu sein, mussten alle Patienten einen msDBP-Wert von ≥ 95 mmHg und < 110 mmHg gehabt haben. Für die Randomisierung an Visite 4 (Tag 1) mussten alle Patienten einen msDBP-Wert ≥ 90 mmHg und < 110 mmHg aufweisen.</p> <p>Ausschluss:</p> <p>Patienten mit einem der folgenden physiologischer Zustände oder mit begleitenden medizinischen Vorkommnissen vor der Doppelblind-Randomisierungs-Visite (sofern nicht anders angegeben) wurden von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten, die zuvor an einer Aliskiren-Studie teilgenommen haben und geeignet waren, in die Behandlung mit aktiver Medikation randomisiert oder aufgenommen zu werden. 2. Schwerer Bluthochdruck (msDBP-Wert ≥ 110 mmHg und/oder msSBP-Wert ≥ 180 mmHg) 3. Vorgeschichte oder Hinweis auf eine sekundäre Form des Bluthochdrucks. 4. Bekannte Keith-Wagener Grad III oder IV hypertensive Retinopathie. 5. Vorgeschichte einer hypertensiven Enzephalopathie oder eines Schlaganfalls. 6. Transitorische ischämische Attacke während der letzten 12 Monate vor Visite 1. 7. Aktuelle Diagnose eines Herzversagens. (NYHA Grad II-IV). 8. Herzinfarkt in der Vorgeschichte. 9. Vorgeschichte einer koronaren Bypass-Operation oder einer perkutanen koronaren Intervention (PCI) in den zwölf Monaten vor Visite 1. 10. Aktuelle Angina Pectoris, die einer pharmakologischen Therapie bedarf (mit Ausnahme von Patienten auf einer gleich bleibenden Dosis von oralem oder topischem Nitrat) 11. Herzblock zweiten oder dritten Grades ohne Herzschrittmacher. 12. Gleichzeitige potenziell lebensbedrohliche Arrhythmie oder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>symptomatische Arrhythmie.</p> <p>13. Klinisch signifikanter Herzklappenfehler oder schwere Aortenstenose.</p> <p>14. Diabetes Mellitus Typ 1 oder 2 mit glykosiliertem Hämoglobin (HbA1c) > 9 % an Visite 1.</p> <p>15. Serumkaliumwert kleiner als die Untergrenze des Normalwertes, Serumkalium < 3,5 mmol/l oder \geq 5,5 mmol/l oder Dehydrierung an Visite 1.</p> <p>16. Jeder chirurgische oder medizinische Zustand oder jede Behandlung, die erheblich die Absorption, die Verteilung, den Stoffwechsel oder die Ausscheidung der Studienmedikation ändern könnte, einschließlich, aber nicht beschränkt auf, eines der folgenden Vorkommnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorgeschichte einer großen Magen-Darm-Operation wie Gastrektomie, Gastroenterostomie oder Darmresektion. • Derzeit oder zuvor aktive entzündliche Darmerkrankungen innerhalb 12 Monate vor Visite 1. • Derzeit aktive Gastritis, duodenales Geschwür oder Magengeschwür oder Magen-Darm-/ rektale Blutung innerhalb 3 Monate vor Visite 1. • Jegliche Vorgeschichte einer Bauchspeicheldrüsenverletzung, Pankreatitis oder Hinweis auf verschlechterte Bauchspeicheldrüsenfunktion oder -verletzung, erkennbar durch abnorme Lipase oder Amylase. • Nachweis einer Lebererkrankung gemäß einer der folgenden Angaben: SGOT- oder SGPT-Werte von mehr als 3-fache Obergrenze des Normalbereichs (ULN) an Visite 1, hepatischen Enzephalopathie, Ösophagusvarizen oder portokavaler Shunt in der Vorgeschichte. • Nachweis einer eingeschränkten Nierenfunktion gemäß folgender Angaben: Serumkreatininwert > 1,7 mg / dl für Frauen und Serumkreatininwert > 2,0 mg / dl für Männer an Visite 1, Dialyse oder nephrotisches Syndrom in der Vorgeschichte. • Aktuelle Behandlung mit Cholestyramin und Colestipol-Harze. <p>17. Vorgeschichte einer malignen Erkrankung einschließlich Leukämie oder Lymphom innerhalb der letzten 5 Jahre (ausgenommen lokale Basalzellkarzinome der Haut).</p> <p>18. Vorgeschichte oder Nachweis von Drogen oder Alkoholmissbrauch innerhalb der letzten 12 Monate</p> <p>19. Schwangere oder stillende Frauen.</p> <p>20. Bekannte oder vermutete Kontraindikationen zu den Studienmedikationen, einschließlich Allergien gegen Amlodipin oder Dihydropyridin wie Kalziumkanalblocker in der Vorgeschichte.</p> <p>21. Jeder operative oder medizinische Zustand, der im Ermessen des Arztes den Patienten einem höheren Risiko zur Teilnahme an der Studie ausgesetzt hätte, oder das den Patienten davon abhalten könnte, die Anforderungen der Studie zu erfüllen oder die Studie zu beenden.</p> <p>22. Vorgeschichte von Non-Compliance bzgl. medizinischer Behandlungen oder Widerwillen, das Studienprotokoll zu befolgen.</p> <p>23. Jeder Umstand, der nach Meinung des Prüfarztes oder des Novartis Monitors die Auswertung der Wirksamkeit und/oder Sicherheit gefährden würde.</p> <p>24. Teilnahme an einer anderen Studie mit Prüfmedikation innerhalb eines Monats vor Visite 1.</p> <p>25. An der Ausführung des Protokolls direkt beteiligte Personen.</p> <p>26. Unterarm-Umfang > 42 cm.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde weltweit in den folgenden Ländern (Anzahl der jeweils beteiligten Zentren) durchgeführt: Dänemark (12 Zentren), Deutschland (13 Zentren), Griechenland (1 Zentrum), Korea (8 Zentren), Malaysia (1 Zentrum), Slowakei (5 Zentren), Südafrika (5 Zentren) und USA (36 Zentren)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Patienten, die an Visite 4 (Tag 1) nicht angemessen auf Amlodipin 5 mg (msDBP-Wert ≥ 90 mmHg und < 110 mmHg) reagierten und die die Einschluss/Ausschlusskriterien erfüllten, wurden gleichmäßig randomisiert, um für den Rest der Studie folgendes zu erhalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amlodipin 5 mg • Amlodipin 10 mg • die Kombination aus Aliskiren 150 mg und Amlodipin 5 mg. <p>Novartis stellte alle Studienmedikationen in Flaschen verpackt zu Verfügung. Aliskiren 150 mg wurde als Filmtablette bereitgestellt; Plazebo-Tabletten (zu Aliskiren 150 mg) waren in Größe, Form und Farbe auf Aliskiren 150 mg abgestimmt. Amlodipin 5 mg und Amlodipin 10 mg wurden als identisch erscheinende Kapseln bereitgestellt.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Die Bewertung der primären Wirksamkeitsvariablen war die Veränderung ab Baseline (Visite 4, Tag 1) bis zum Endpunkt (Visite 7, Tag 42) des Tiefstwertes des msDBP-Wertes, gemessen mithilfe des automatischen Blutdruckmessgeräts Omron HEM-705CP und passender Armmanschette.</p> <p>Die Bewertungen der sekundären Wirksamkeitsvariablen beinhalteten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • die Veränderung zwischen Baseline (Visite 4, Tag 1) und Endpunkt (Visite 7, Tag 42) des Tiefstwertes vom msSBP-Wertes, gemessen mithilfe des automatischen Blutdruckmessgeräts Omron HEM-705CP und passender Armmanschette. • die Veränderung des DBP- und SBP-Wertes im Stehen, gemessen mithilfe des automatischen Blutdruckmessgeräts Omron HEM-705CP und passender Armmanschette
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es wurden keine Änderungen bezüglich der Wirksamkeitsvariablen durchgeführt.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Eine Fallzahl von 453 abgeschlossenen Patienten (151 pro Arm) wurde angestrebt. Unter der Annahme einer Abbrecherquote von 10 %, wurden 504 Patienten (168 pro Arm) mit einem gleichen Randomisierungsverhältnis zur Randomisierung eingeplant. Die Fallzahl wurde berechnet basierend auf der primären Variable, der Veränderung des mittleren diastolischen Blutdrucks im Sitzen ab Baseline und einer Standardabweichung von 8 mmHg (basierend auf ältere Daten).</p> <p>Die Fallzahl wurde so berechnet, dass eine 90 %-ige Power zur Erkennung einer statistische Signifikanz für den Vergleich der Kombination aus Aliskiren 150 mg und Amlodipin 5 mg gegenüber Amlodipin 5 mg unter der alternative Hypothese, dass der Behandlungsunterschied 3 mmHg für die Kombination aus Aliskiren 150 mg und Amlodipin 5 mg bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05, gewährleistet war.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurde für diese Studie keine Zwischenanalyse geplant oder durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	An Visite 4 wurde allen Patienten eine Randomisierungs-Nummer vergeben, die sie in einem 1:1:1-Verhältnis zu einer der drei Behandlungsgruppen zuordnete. Eine Randomisierungsliste wurde von oder unter Verantwortung der Abteilung „Novartis Drug Supply Management“ mithilfe eines validierten Systems erstellt, das die zufällige Zuordnung der Behandlungsgruppe zu den Randomisierungs-Nummern im angegebenen Verhältnis automatisch durchführte. Die Behandlungszuweisung wurde unvoreingenommen und verdeckt für Patient und Zentrumpersonal durchgeführt. Die Randomisierung wurde pro Zentrum durchgeführt und es wurde keine Schichtung für diese Studie geplant. Das Randomisierung-Schema für die Patienten wurde vom Biostatistik-Bereich Qualitätssicherung überprüft und nach Genehmigung gesperrt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte pro Zentrum und daher war keine Schichtung für diese Studie geplant.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Eine Randomisierungsliste wurde von oder in der Zuständigkeit der Abteilung „Novartis Drug Supply Management“ mit einem validierten System erstellt, das die zufällige Zuordnung von Behandlungsgruppen auf Randomisierungs-Nummern im vorgegebenen Verhältnis automatisiert vornahm. Die Behandlungszuweisung geschah unvoreingenommen und verdeckt für die Patienten und das Zentrumpersonal.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	An Visite 1 wurde den Patienten eine einmalige Patientenummer vom Prüfarzt zugewiesen. Die Patientenummer bestand aus zwei Teilen. Der erste Teil war die von Novartis vergebene Zentrumsnummer. Der zweite Teil war die niedrigste verfügbare Nummer aus der Reihe fortlaufender Nummern des Studienzentrums. Wenn ein Patient zugeordnet war, konnte die Patientenummer nicht noch einmal verwendet werden. Bei Visite 4 wurde allen geeigneten Patienten eine Randomisierungs-Nummer gegeben, die sie in einem 1:1:1-Verhältnis zu einem der drei Behandlungsgruppen zuwies.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die	Während der 4-wöchigen einfachblinden Amlodipin-Run-In-Phase blieben nur Patienten für die Identität der Behandlung verblindet. Sobald die Patienten die Einschlusskriterien zum Einstieg in die doppelblinde Phase der Studie erfüllt hatten, blieben Patienten, Zentrumpersonal, Personen, die Untersuchungen durchführten, und Datenanalysten blind für die Identität der Behandlung vom Zeitpunkt der Randomisierung bis Datenbankschluss und zwar mit den folgenden Methoden: (1) Die Randomisierungs-Daten wurden bis zum Zeitpunkt der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Verblindung vorgenommen?	<p>Entblindung streng vertraulich gehalten und unzugänglich für jeden Studienbeteiligten aufbewahrt.</p> <p>(2) Die Identität der Behandlungen wurde durch den Gebrauch von Studienmedikation, die alle in Verpackung, Kennzeichnung, Verabreichungszeitplan, Aussehen und Geruch identisch waren, maskiert.</p> <p>Ein Doppel-Dummy-Design wurde verwendet, weil die Identität der Medikamente aufgrund ihrer unterschiedlichen Formen nicht maskiert werden konnte.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Identität der Behandlungen wurde durch den Gebrauch von Studienmedikation, die alle in Verpackung, Kennzeichnung, Verabreichungszeitplan, Aussehen und Geruch identisch waren, maskiert.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Die folgenden Populationen wurden für die Analysen verwendet:</p> <p>Eingeschlossen (ENR) – alle Patienten, die die einfachblinde Amlodipin-Run-in-Phase begonnen haben.</p> <p>Randomisiert (RND) – alle Patienten, die eine Randomisierungsnummer erhalten haben.</p> <p>Intent-to-Treat (ITT) – alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Gabe der Doppelblind-Studienmedikation haben und zusätzlich eine Baseline-Messung (Visite 4 Messung) und mindestens eine post-Baseline Messung bezüglich primärer Wirksamkeit haben. Dies ist die primäre Wirksamkeits-Population. Nach dem Prinzip Intent-to-Treat wurden Patienten nach derjenigen Behandlung analysiert, der sie bei Randomisierung zugewiesen wurden.</p> <p>Per-Protokoll (PP) – alle ITT-Patienten, die die Studie ohne bedeutende Protokollverletzung abgeschlossen haben. Diese zusätzliche Wirksamkeits-Population wurde verwendet, um die Robustheit der primären Analyseergebnisse zu bewerten. Die wichtigsten Protokoll-Abweichungen wurden vor der Entblindung der Behandlung-Codes für die Analysen konkretisiert.</p> <p>Sicherheit (SAF) – alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Doppelblind-Studienmedikation erhalten und mindestens eine post-Baseline Sicherheitsbewertung gehabt haben. Patienten wurden entsprechend der tatsächlichen Behandlung analysiert. Als Hinweis: Auch Patienten, die keine UEs erlitten hatten, trugen zur Sicherheitsbewertung bei.</p> <p>Kontinuierliche Variablen wie Hintergrund und Demografie wurden mittels Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum zusammengefasst, kategoriale Variablen über Anzahl und Prozentsatz.</p> <p>Die Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen wurde mit einem Chi-Quadrat-Test für kategoriale Baseline-Merkmale und die kontinuierlichen Baseline-Eigenschaften nach Bedarf mit einem F-Test untersucht. Diese p-Werte wurden für deskriptive Zwecke herangezogen und wurden nicht zur Definition aller formalen Kriterien für die Bestimmung der Faktoren, die in den statistischen Modellen enthalten sein sollen, benutzt.</p> <p>Wenn ein Ungleichgewicht einer Behandlungsgruppe in Bezug auf einige Variablen aufgetreten war, konnten zusätzliche Analysen der Kovarianz mit Zusatz dieser Variablen zur Bewertung der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Auswirkungen für die Wirksamkeit je nach Bedarf durchgeführt werden. Darüber hinaus wurde die Anzahl der Patienten mit relevanter medizinischer Vorgeschichte und/oder medizinische Bedingungen, die beim ersten Screening-Besuch erfasst wurden, nach primären Systemorganklassen, bevorzugter Bezeichnung und Behandlungsgruppe zusammengefasst. Die Dauer der Doppelblind-Behandlung pro Behandlungsgruppe wurde deskriptiv zusammengefasst (d. h. Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum).</p> <p>Der Zeitpunkt für die Primäranalyse war der Endpunkt. Für jeden Patienten wurde die letzte post-Baseline Messung einer Variablen während der Doppelblind-Behandlung auf die Endpunkt-Messung für die Variable zur Analyse übertragen. Für strikte Analysen wurden zusätzliche Beobachtungszeitpunkte an Woche 3 und 6 geplant. Alle randomisierten Patienten mit Messungen an Baseline und Woche 6 (Woche 3) wurden in die Analyse bei Woche 6 (Woche 3) einbezogen. Alle Wirksamkeitsvariablen wurden für die primäre Wirksamkeitspopulation (ITT) analysiert. Darüber hinaus wurde die primäre Wirksamkeitsvariable auch am Endpunkt für die Per-Protokoll-Population analysiert, um den Effekt bezogen auf vorzeitigen Ausfall und/oder großen Protokollabweichungen zu untersuchen.</p> <p>Alle Wirksamkeitsdaten bei allen Visiten (einschließlich der Zeitpunkte für strikte Analysen) wurden für die deskriptive Bewertung zusammengefasst.</p> <p>Die folgende Nullhypothese wurde gegen die alternative Hypothese getestet: $H_0: \mu_1 = \mu_2$ gegen $H_1: \mu_1 \neq \mu_2$ wobei μ_1 und μ_2 für die mittlere Veränderung des msDBP-Wertes (mmHg) ab Baseline im Doppelblind-Behandlungszeitraum jeweils für die Kombination aus Aliskiren 150 mg und Amlodipin 5 mg- und für die Amlodipin 5 mg-Monotherapie steht.</p> <p>a) Die primäre Wirksamkeit-Analyse wurde mittels eines zwei-Wege ANCOVA-Modells mit den Faktoren Behandlung und Region und der Kovariaten Baseline-msDBP-Wert durchgeführt. Die Veränderung des msDBP-Wertes ab Baseline war die abhängige Variable. Die Kombination aus Aliskiren 150 mg und Amlodipin 5 mg wurde als effektiver als Amlodipin 5 mg allein betrachtet, sobald der Vergleich statistisch signifikant zugunsten der Kombination war. Die statistische Prüfung erfolgte mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05. 95 %-Konfidenzintervalle sind vorgesehen. Die primäre Wirksamkeitsvariable wurde für die ITT-Population analysiert.</p> <p>b) Darüber hinaus wurde die primäre Variable (Veränderung des msDBP-Wertes ab Baseline) auch für die Per-Protokoll Population mit der vorbeschriebenen Analyse am Endpunkt analysiert.</p> <p>Sekundäranalyse</p> <ol style="list-style-type: none"> Ähnliche Analysen zu a) oben wurden in Woche 3 und Woche 6 für den msDBP-Wert durchgeführt. Ähnliche Analysen zu a) oben wurden für den Endpunkt, Woche 3 und Woche 6 für die folgenden Variablen durchgeführt: <ul style="list-style-type: none"> mittlerer systolischer Blutdruck (msSBP) im Sitzen Tiefstwert des diastolischen Blutdrucks im Stehen Tiefstwert des systolischer Blutdruck im Stehen

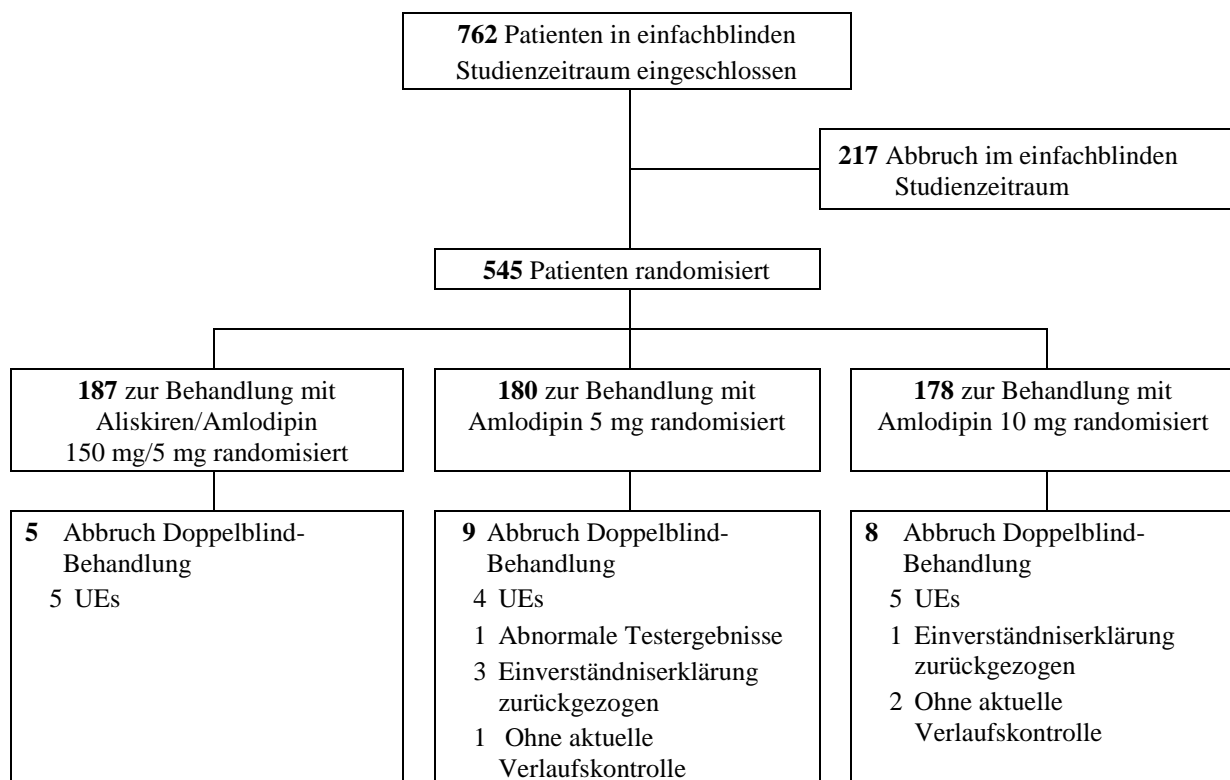
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		3. Die Methodik, die für die primäre Analyse beschrieben wurde, wurde auch zur Bewertung der Wirksamkeit der Kombination aus Aliskiren 150 mg und Amlodipin 5 mg im Vergleich zu Amlodipin 10 mg herangezogen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Für die Veränderungen des msDBP-Wertes ab Baseline zum Endpunkt wurde ein zusätzliches Analysemodell (mit Behandlung pro Region und pro Baseline-Interaktionen) zur Analyse mittels Kovarianz-Modell mit den zwei Faktoren Behandlung und Region und der Baseline als ein Kovariate hinzugefügt, um die Behandlung für Region und Behandlung von Interaktionen zur Baseline zu bestimmen.</p> <p>Biomarker-Analyse Biomarker wurden für eine Teilmenge der Patienten in der Doppelblind-Behandlung in der folgenden Weise deskriptiv analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zusammenfassende Statistiken (Anzahl, Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum, Maximum, geometrisches Mittel und Konfidenzintervall des geometrischen Mittels) wurden für Baseline, Endpunkt und Veränderungen zur Baseline pro Behandlungsgruppe erstellt. <p>Analyse der Ansprecher (Responder) Ein Responder wurde als ein Patient mit msDBP-Wert < 90 mmHg oder ≥ 10 mmHg Reduktion zur Baseline (Woche 0-Wert) definiert. Der Anteil der Responder wurde mit einem logistischen Regressionsmodell mit den Faktoren Behandlung und Region und der Kovariaten Baseline-Wert (MsDBP) analysiert. Zweiseitige p-Werte für paarweise Vergleiche wurden bestimmt. Diese Analyse wurde am Ende der Doppelblind-Behandlung für alle ITT-Patienten durchgeführt, um die Null-Hypothese „kein Behandlungsunterschied“ gegenüber der Alternativ-Hypothese „Behandlungsunterschied“ mit einem nominalen Signifikanzniveau von 5 % zu testen.</p> <p>Analyse der Blutdruckkontrollmessung Der Anteil der Patienten, die einen Blutdruck-Kontrollwert (SBP < 140 mmHg und DBP < 90 mmHg) erreichen, wurde auf die gleiche Weise wie die Responder-Analyse im obigen Abschnitt analysiert.</p> <p>Zusammenfassende Statistiken und Analyse innerhalb der Behandlung Zusammenfassende Statistiken (Anzahl, Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, Median und Maximum) für die Messungen „Post-Baseline“ und „Veränderung ab Baseline“ bezüglich msDBP- und msSBP-Werte und Tiefstwerte von DBP und SBP im Stehen wurden je Behandlungsgruppe und Zeitpunkt für die ITT-Population präsentiert. Analysen innerhalb der Behandlung wurden für Veränderungen zur Baseline für die msDBP-, msSBP-Werte und Tiefstwerte beim DBP und SBP im Stehen mit einem Ein-Stichproben t-Test in Woche 3, Woche 6 und Endpunkt durchgeführt. Die Analyse innerhalb der Behandlung für alle aufgeführten Variablen ist mit einem Ein-Stichproben t-Test durchgeführt worden.</p> <p>Analyse von Untergruppen Darüber hinaus wurden auch zusammenfassende Statistiken von demographischen Untergruppen wie Alter (≥ 65 Jahre oder < 65 Jahre; ≥ 75 Jahre oder < 75 Jahre), Geschlecht, Rasse und Ethnizität und von Region und Land bezogen auf msDBP- und msSBP-Werte erstellt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Tabelle 7-1 und Flow-Chart im Anschluss an diese Tabelle.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) und b) siehe Tabelle 7-1 c) Die Analyse des primären Zielkriteriums erfolgte im ITT Set: Ali 150 / Amlö 5 mg: n=187 Amlö 5 mg: n=177 Amlö 10 mg: n=177
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Ja, siehe Tabelle 7-1
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	09-Feb-2005 (erster Patient erste Visite (FPFV)) 24-Oct-2005 (letzter Patient letzte Visite (LPLV))
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant abgeschlossen.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

Tabelle 7-1 Patientenverteilung für jede Behandlungsgruppe während der Doppelblind-Phase (alle eingeschlossenen Patienten)

	Aliskiren 150 mg + Amlodipin 5 mg	Amlodipin 5 mg	Amlodipin 10 mg	Gesamt
Anzahl (%) der Patienten				
Eingeschlossen				762
Randomisiert	187	180	178	545
Abgeschlossen	182 (97,3)	171 (95,0)	170 (95,5)	523 (96,0)
Abgebrochen	5 (2,7)	9 (5,0)	8 (4,5)	22 (4,0)
Hauptgrund für den Abbruch				
Todesfall	0	0	0	0
UEs	5 (2,7)	4 (2,2)	5 (2,8)	14 (2,6)
Abnormale Testergebnisse	0	1 (0,6)	0	1 (0,2)
Patient zieht Einverständnis zurück	0	3 (1,7)	1 (0,6)	4 (0,7)
Keine aktuelle Verlaufskontrolle	0	1 (0,6)	2 (1,1)	3 (0,6)



Anhang 4-G: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-75 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für RCT

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser 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:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** 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 werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. 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.

Studie: SPA100A2303**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
M4A_SPA100A2303_Studienbericht.pdf	CSR SPA100A2303

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

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

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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 Anhaltspunkte 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 Anhaltspunkte 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 Behandlern**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:

Prüfmedikation und Kontrollmedikation waren identisch im Aussehen und Geschmack; es gab keine Unterschiede im Behandlungsregime zwischen den Gruppen.

Behandler bzw. Weiterbehandler

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (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 Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Behandler/Personal waren gegenüber der Behandlung verblindet.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials 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 das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte 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. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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 (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - 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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: Mittlere Blutdrucksenkung zwischen Ausgangs- und Abschlussvisite**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

Der Blutdruck wurde nach anerkannter standardisierter Methodik und mit validierten Geräten von für die Behandlung verblindeten Personen gemessen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen*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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Anteil der Patienten mit Blutdrucknormalisierung an der Abschlussvisite (SBD/DBD < 140/90 mmHg)**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

Der Blutdruck wurde nach anerkannter standardisierter Methodik und mit validierten Geräten von für die Behandlung verblindeten Personen gemessen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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

Patientenanzahlen 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen

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

Der Blutdruck wurde nach anerkannter standardisierter Methodik und mit

validierten Geräten von für die Behandlung verblindeten Personen gemessen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, allerdings werden unerwünschte Ereignisse standardmäßig in der Safety-Population (alle Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten haben) erhoben.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Studie: SPA100A2304**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
M4A_SPA100A2304_Studienbericht.pdf	CSR SPA100A2304

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

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

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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 Anhaltspunkte 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 Anhaltspunkte 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 Behandlern

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:

Prüfmedikation und Kontrollmedikation waren identisch im Aussehen und Geschmack; es gab keine Unterschiede im Behandlungsregime zwischen den Gruppen.

Behandler bzw. Weiterbehandler

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (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 Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Behandler/Personal waren gegenüber der Behandlung verblindet.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials 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 das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte 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. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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 (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - 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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: Mittlere Blutdrucksenkung zwischen Ausgangs- und Abschlussvisite**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

Der Blutdruck wurde nach anerkannter standardisierter Methodik und mit validierten Geräten von für die Behandlung verblindeten Personen gemessen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen*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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Anteil der Patienten mit Blutdrucknormalisierung an der Abschlussvisite (SBD/DBD < 140/90 mmHg)**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

Der Blutdruck wurde nach anerkannter standardisierter Methodik und mit validierten Geräten von für die Behandlung verblindeten Personen gemessen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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

Patientenanzahlen 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen

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

Der Blutdruck wurde nach anerkannter standardisierter Methodik und mit

validierten Geräten von für die Behandlung verblindeten Personen gemessen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, allerdings werden unerwünschte Ereignisse standardmäßig in der Safety-Population (alle Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten haben) erhoben.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Studie: SPA100A2305**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
M4A_SPA100A2305_Studienbericht.pdf	CSR SPA100A2305

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

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

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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 Anhaltspunkte 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 Anhaltspunkte 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 Behandlern**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:

Prüfmedikation und Kontrollmedikation waren identisch im Aussehen und Geschmack; es gab keine Unterschiede im Behandlungsregime zwischen den Gruppen.

Behandler bzw. Weiterbehandler

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (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 Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Behandler/Personal waren gegenüber der Behandlung verblindet.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials 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 das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte 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. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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 (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - 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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: Mittlere Blutdrucksenkung zwischen Ausgangs- und Abschlussvisite**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

Der Blutdruck wurde nach anerkannter standardisierter Methodik und mit validierten Geräten von für die Behandlung verblindeten Personen gemessen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen*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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Anteil der Patienten mit Blutdrucknormalisierung an der Abschlussvisite (SBD/DBD < 140/90 mmHg)**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

Der Blutdruck wurde nach anerkannter standardisierter Methodik und mit validierten Geräten von für die Behandlung verblindeten Personen gemessen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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

Patientenanzahlen 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Veränderung des 24-h-Blutdrucks zwischen Ausgangs- und Abschlussvisite

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

Der Blutdruck wurde nach anerkannter standardisierter Methodik und mit validierten Geräten von für die Behandlung verblindeten Personen gemessen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugewiesene Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen

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

Der Blutdruck wurde nach anerkannter standardisierter Methodik und mit validierten Geräten von für die Behandlung verblindeten Personen gemessen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und

Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, allerdings werden unerwünschte Ereignisse standardmäßig in der Safety-Population (alle Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten haben) erhoben.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Studie: SPA100A2306**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
M4A_SPA100A2306_Studienbericht.pdf	CSR SPA100A2306

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

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

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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 Anhaltspunkte 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 Anhaltspunkte 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 Behandlern**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:

Prüfmedikation und Kontrollmedikation waren identisch im Aussehen und Geschmack; es gab keine Unterschiede im Behandlungsregime zwischen den Gruppen.

Behandler bzw. Weiterbehandler

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (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 Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Behandler/Personal waren gegenüber der Behandlung verblindet.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials 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 das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte 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. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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 (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - 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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: Mittlere Blutdrucksenkung zwischen Ausgangs- und Abschlussvisite**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

Der Blutdruck wurde nach anerkannter standardisierter Methodik und mit validierten Geräten von für die Behandlung verblindeten Personen gemessen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen*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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Anteil der Patienten mit Blutdrucknormalisierung an der Abschlussvisite (SBD/DBD < 140/90 mmHg)**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

Der Blutdruck wurde nach anerkannter standardisierter Methodik und mit validierten Geräten von für die Behandlung verblindeten Personen gemessen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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

Patientenanzahlen 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen

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

Der Blutdruck wurde nach anerkannter standardisierter Methodik und mit

validierten Geräten von für die Behandlung verblindeten Personen gemessen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, allerdings werden unerwünschte Ereignisse standardmäßig in der Safety-Population (alle Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten haben) erhoben.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Studie: SPA100A2307**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
M4A_SPA100A2307_Studienbericht.pdf	CSR SPA100A2307

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

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

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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 Anhaltspunkte 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 Anhaltspunkte 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 Behandlern**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:

Prüfmedikation und Kontrollmedikation waren identisch im Aussehen und Geschmack; es gab keine Unterschiede im Behandlungsregime zwischen den Gruppen.

Behandler bzw. Weiterbehandler

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (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 Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Behandler/Personal waren gegenüber der Behandlung verblindet.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials 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 das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte 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. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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 (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - 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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: Mittlere Blutdrucksenkung zwischen Ausgangs- und Abschlussvisite**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

Der Blutdruck wurde nach anerkannter standardisierter Methodik und mit validierten Geräten von für die Behandlung verblindeten Personen gemessen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen*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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Anteil der Patienten mit Blutdrucknormalisierung an der Abschlussvisite (SBD/DBD < 140/90 mmHg)**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

Der Blutdruck wurde nach anerkannter standardisierter Methodik und mit validierten Geräten von für die Behandlung verblindeten Personen gemessen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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

Patientenanzahlen 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen

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

Der Blutdruck wurde nach anerkannter standardisierter Methodik und mit

validierten Geräten von für die Behandlung verblindeten Personen gemessen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, allerdings werden unerwünschte Ereignisse standardmäßig in der Safety-Population (alle Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten haben) erhoben.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Studie: SPA100AUS01**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
M4A_SPA100AUS01_Studienbericht.pdf	CSR SPA100AUS01

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

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

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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 Anhaltspunkte 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 Anhaltspunkte 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 Behandlern**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:

Prüfmedikation und Kontrollmedikation waren identisch im Aussehen und Geschmack; es gab keine Unterschiede im Behandlungsregime zwischen den Gruppen.

Behandler bzw. Weiterbehandler

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (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 Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Behandler/Personal waren gegenüber der Behandlung verblindet.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials 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 das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte 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. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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 (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - 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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: Mittlere Blutdrucksenkung zwischen Ausgangs- und Abschlussvisite**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

Der Blutdruck wurde nach anerkannter standardisierter Methodik und mit validierten Geräten von für die Behandlung verblindeten Personen gemessen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen*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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Anteil der Patienten mit Blutdrucknormalisierung an der Abschlussvisite (SBD/DBD < 140/90 mmHg)**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

Der Blutdruck wurde nach anerkannter standardisierter Methodik und mit validierten Geräten von für die Behandlung verblindeten Personen gemessen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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

Patientenanzahlen 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Veränderung des 24-h-Blutdrucks zwischen Ausgangs- und Abschlussvisite

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

Der Blutdruck wurde nach anerkannter standardisierter Methodik und mit validierten Geräten von für die Behandlung verblindeten Personen gemessen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugewiesene Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen

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

Der Blutdruck wurde nach anerkannter standardisierter Methodik und mit validierten Geräten von für die Behandlung verblindeten Personen gemessen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und

Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, allerdings werden unerwünschte Ereignisse standardmäßig in der Safety-Population (alle Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten haben) erhoben.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Studie: SPP100A2305**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
M4A_SPP100A2305_Studienbericht.pdf	CSR SPP100A2305

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

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

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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 Anhaltspunkte 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 kodierte 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 Anhaltspunkte 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 Behandlern**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:

Prüfmedikation und Kontrollmedikation waren identisch im Aussehen und Geschmack; es gab keine Unterschiede im Behandlungsregime zwischen den Gruppen.

Behandler bzw. Weiterbehandler

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (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 Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Behandler/Personal waren gegenüber der Behandlung verblindet.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials 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 das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte 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. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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 (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - 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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: Mittlere Blutdrucksenkung zwischen Ausgangs- und Abschlussvisite**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

Der Blutdruck wurde nach anerkannter standardisierter Methodik und mit validierten Geräten von für die Behandlung verblindeten Personen gemessen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen*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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Anteil der Patienten mit Blutdrucknormalisierung an der Abschlussvisite (SBD/DBD < 140/90 mmHg)**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

Der Blutdruck wurde nach anerkannter standardisierter Methodik und mit validierten Geräten von für die Behandlung verblindeten Personen gemessen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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

Patientenanzahlen 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen

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

Der Blutdruck wurde nach anerkannter standardisierter Methodik und mit

validierten Geräten von für die Behandlung verblindeten Personen gemessen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, allerdings werden unerwünschte Ereignisse standardmäßig in der Safety-Population (alle Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten haben) erhoben.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-76 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für weitere Untersuchungen

Studie: Brixner et al.

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
M4A_6_Brixner_2008.pdf	Brixner et al.

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

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

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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 Anhaltspunkte 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 Anhaltspunkte 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 Behandlern**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:

Die Daten für diese retrospektive Analyse stammen aus einer Datenbank einer Krankenversicherung und somit aus der Behandlungspraxis. Also waren die Patienten ihrer Behandlung gegenüber nicht verblindet.

Behandler bzw. Weiterbehandler

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (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 Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Daten für diese retrospektive Analyse stammen aus einer Datenbank einer Krankenversicherung und somit aus der Behandlungspraxis. Also waren die Behandler nicht verblindet.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials 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 das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte 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. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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 (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - 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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: Compliance/Adhärenz**5. 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

Die Daten für diese retrospektive Analyse stammen aus einer Datenbank einer Krankenversicherung und somit aus der Behandlungspraxis. Somit wurde dieser Endpunkt nicht verblindet erhoben.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-

Patienten 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 Patientenanzahlen 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:

Die Daten für diese retrospektive Analyse stammen aus einer Datenbank einer Krankenversicherung und somit aus der Behandlungspraxis.

7. 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

8. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Persistenz

5. 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

Die Daten für diese retrospektive Analyse stammen aus einer Datenbank einer Krankenversicherung und somit aus der Behandlungspraxis. Somit wurde dieser Endpunkt nicht verblindet erhoben.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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:

Die Daten für diese retrospektive Analyse stammen aus einer Datenbank einer Krankenversicherung und somit aus der Behandlungspraxis.

7. 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

8. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Kosten

5. 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

Die Daten für diese retrospektive Analyse stammen aus einer Datenbank einer Krankenversicherung und somit aus der Behandlungspraxis. Somit wurde dieser Endpunkt nicht verblindet erhoben.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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:

Die Daten für diese retrospektive Analyse stammen aus einer Datenbank einer Krankenversicherung und somit aus der Behandlungspraxis.

7. 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

8. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Studie: Zeng et al.

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
M4A_58_Zeng_2010.pdf	Zeng et al.

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

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

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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 Anhaltspunkte 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 Anhaltspunkte 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 Behandlern**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:

Die Daten für diese retrospektive Analyse stammen aus einer Datenbank einer Krankenversicherung und somit aus der Behandlungspraxis. Also waren die Patienten ihrer Behandlung gegenüber nicht verblindet.

Behandler bzw. Weiterbehandler

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (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 Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Daten für diese retrospektive Analyse stammen aus einer Datenbank einer Krankenversicherung und somit aus der Behandlungspraxis. Also waren die Behandler nicht verblindet.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials 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 das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte 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. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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 (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - 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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: Compliance/Adhärenz**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

Die Daten für diese retrospektive Analyse stammen aus einer Datenbank einer Krankenversicherung und somit aus der Behandlungspraxis. Somit wurde dieser Endpunkt nicht verblindet erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder -wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-

Patienten 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 Patientenanzahlen 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:

Die Daten für diese retrospektive Analyse stammen aus einer Datenbank einer Krankenversicherung und somit aus der Behandlungspraxis.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Persistenz

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

Die Daten für diese retrospektive Analyse stammen aus einer Datenbank einer Krankenversicherung und somit aus der Behandlungspraxis. Somit wurde dieser Endpunkt nicht verblindet erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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:

Die Daten für diese retrospektive Analyse stammen aus einer Datenbank einer Krankenversicherung und somit aus der Behandlungspraxis.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Studie: Yang et al.

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
M4A_59_Yang_2010.pdf	Yang et al.

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

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

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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 Anhaltspunkte 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 Anhaltspunkte 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 Behandlern**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:

Die Daten für diese retrospektive Analyse stammen aus einer Datenbank einer Krankenversicherung und somit aus der Behandlungspraxis. Also waren die Patienten ihrer Behandlung gegenüber nicht verblindet.

Behandler bzw. Weiterbehandler

- ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (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 Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Daten für diese retrospektive Analyse stammen aus einer Datenbank einer Krankenversicherung und somit aus der Behandlungspraxis. Also waren die Behandler nicht verblindet.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials 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 das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte 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. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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 (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - 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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: Compliance/Adhärenz**9. 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

Die Daten für diese retrospektive Analyse stammen aus einer Datenbank einer Krankenversicherung und somit aus der Behandlungspraxis. Somit wurde dieser Endpunkt nicht verblindet erhoben.

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-

Patienten 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 Patientenanzahlen 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:

Die Daten für diese retrospektive Analyse stammen aus einer Datenbank einer Krankenversicherung und somit aus der Behandlungspraxis.

11. 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

12. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Persistenz

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

Die Daten für diese retrospektive Analyse stammen aus einer Datenbank einer Krankenversicherung und somit aus der Behandlungspraxis. Somit wurde dieser Endpunkt nicht verblindet erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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:

Die Daten für diese retrospektive Analyse stammen aus einer Datenbank einer Krankenversicherung und somit aus der Behandlungspraxis.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Kosten

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

Die Daten für diese retrospektive Analyse stammen aus einer Datenbank einer Krankenversicherung und somit aus der Behandlungspraxis. Somit wurde dieser Endpunkt nicht verblindet erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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:

Die Daten für diese retrospektive Analyse stammen aus einer Datenbank einer Krankenversicherung und somit aus der Behandlungspraxis.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Sicherheitsrelevante Ereignisse**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

Die Daten für diese retrospektive Analyse stammen aus einer Datenbank einer Krankenversicherung und somit aus der Behandlungspraxis. Somit wurde dieser Endpunkt nicht verblindet erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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:

Die Daten für diese retrospektive Analyse stammen aus einer Datenbank

einer Krankenversicherung und somit aus der Behandlungspraxis.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Studie: Chang et al.

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
M4A_60_Chang_2010.pdf	Chang et al.

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

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

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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 Anhaltspunkte 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 Anhaltspunkte 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 Behandlern**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:

Die Daten für diese retrospektive Analyse stammen aus einer Datenbank einer Krankenversicherung und somit aus der Behandlungspraxis. Also waren die Patienten ihrer Behandlung gegenüber nicht verblindet.

Behandler bzw. Weiterbehandler

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (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 Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Daten für diese retrospektive Analyse stammen aus einer Datenbank einer Krankenversicherung und somit aus der Behandlungspraxis. Also waren die Behandler nicht verblindet.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials 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 das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte 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. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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 (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - 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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: Blutdrucknormalisierung (SBD/DBD < 140/90 mmHg bzw. <130/80 mmHg)**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

Die Daten für diese retrospektive Analyse stammen aus einer Datenbank einer Krankenversicherung und somit aus der Behandlungspraxis. Somit wurde dieser Endpunkt nicht verblindet erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-

Patienten 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 Patientenanzahlen 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:

Die Daten für diese retrospektive Analyse stammen aus einer Datenbank einer Krankenversicherung und somit aus der Behandlungspraxis.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Studie: Corrao et al.

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
M4A_61_Corrao_2010.pdf	Corrao et al.

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

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

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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 Anhaltspunkte 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 Anhaltspunkte 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 Behandlern**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:

Die Daten für diese retrospektive Analyse stammen aus einer Datenbank einer Krankenversicherung und somit aus der Behandlungspraxis. Also waren die Patienten ihrer Behandlung gegenüber nicht verblindet.

Behandler bzw. Weiterbehandler

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (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 Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Daten für diese retrospektive Analyse stammen aus einer Datenbank einer Krankenversicherung und somit aus der Behandlungspraxis. Also waren die Behandler nicht verblindet.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials 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 das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte 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. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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 (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - 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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: Persistenz**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

Die Daten für diese retrospektive Analyse stammen aus einer Datenbank einer Krankenversicherung und somit aus der Behandlungspraxis. Somit wurde dieser Endpunkt nicht verblindet erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-

Patienten 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 Patientenanzahlen 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:

Die Daten für diese retrospektive Analyse stammen aus einer Datenbank einer Krankenversicherung und somit aus der Behandlungspraxis.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Studie: Sicras Mainar et al.**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
M4A_62_Sicras-Mainar_2011.pdf	Sicras Mainar et al.

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

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

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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 Anhaltspunkte 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 Anhaltspunkte 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 Behandlern**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:

Die Daten für diese retrospektive Analyse stammen aus einer Datenbank einer Krankenversicherung und somit aus der Behandlungspraxis. Also waren die Patienten ihrer Behandlung gegenüber nicht verblindet.

Behandler bzw. Weiterbehandler

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (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 Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Daten für diese retrospektive Analyse stammen aus einer Datenbank einer Krankenversicherung und somit aus der Behandlungspraxis. Also waren die Behandler nicht verblindet.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials 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 das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte 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. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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 (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - 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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: Compliance/Adhärenz**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

Die Daten für diese retrospektive Analyse stammen aus einer Datenbank einer Krankenversicherung und somit aus der Behandlungspraxis. Somit wurde dieser Endpunkt nicht verblindet erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-

Patienten 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 Patientenanzahlen 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:

Die Daten für diese retrospektive Analyse stammen aus einer Datenbank einer Krankenversicherung und somit aus der Behandlungspraxis.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Persistenz

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

Die Daten für diese retrospektive Analyse stammen aus einer Datenbank einer Krankenversicherung und somit aus der Behandlungspraxis. Somit wurde dieser Endpunkt nicht verblindet erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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:

Die Daten für diese retrospektive Analyse stammen aus einer Datenbank einer Krankenversicherung und somit aus der Behandlungspraxis.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Kosten

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

Die Daten für diese retrospektive Analyse stammen aus einer Datenbank einer Krankenversicherung und somit aus der Behandlungspraxis. Somit wurde dieser Endpunkt nicht verblindet erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppeneinteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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:

Die Daten für diese retrospektive Analyse stammen aus einer Datenbank einer Krankenversicherung und somit aus der Behandlungspraxis.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Blutdrucknormalisierung (SBD/DBD < 140/90 mmHg bzw. <130/80 mmHg)**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

Die Daten für diese retrospektive Analyse stammen aus einer Datenbank einer Krankenversicherung und somit aus der Behandlungspraxis. Somit wurde dieser Endpunkt nicht verblindet erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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:

Die Daten für diese retrospektive Analyse stammen aus einer Datenbank

einer Krankenversicherung und somit aus der Behandlungspraxis.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Kardiovaskuläre Ereignisse

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

Die Daten für diese retrospektive Analyse stammen aus einer Datenbank einer Krankenversicherung und somit aus der Behandlungspraxis. Somit wurde dieser Endpunkt nicht verblindet erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder -wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei

einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppeneinteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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:

Die Daten für diese retrospektive Analyse stammen aus einer Datenbank einer Krankenversicherung und somit aus der Behandlungspraxis.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Studie: Shaya et al.

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
M4A_63_Shaya_2009.pdf	Shaya et al.

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

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

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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 Anhaltspunkte 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 Anhaltspunkte 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 Behandlern**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:

Die Daten für diese retrospektive Analyse stammen aus einer Datenbank einer Krankenversicherung und somit aus der Behandlungspraxis. Also waren die Patienten ihrer Behandlung gegenüber nicht verblindet.

Behandler bzw. Weiterbehandler

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (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 Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Daten für diese retrospektive Analyse stammen aus einer Datenbank einer Krankenversicherung und somit aus der Behandlungspraxis. Also waren die Behandler nicht verblindet.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials 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 das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte 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. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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 (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - 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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: Compliance/Adhärenz**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

Die Daten für diese retrospektive Analyse stammen aus einer Datenbank einer Krankenversicherung und somit aus der Behandlungspraxis. Somit wurde dieser Endpunkt nicht verblindet erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-

Patienten 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 Patientenanzahlen 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:

Die Daten für diese retrospektive Analyse stammen aus einer Datenbank einer Krankenversicherung und somit aus der Behandlungspraxis.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Studie: Dickson & Plauschinat (Am J Cardiovasc Drugs)**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
M4A_10_Dickson_2008.pdf	Dickson & Plauschinat (Am J Cardiovasc Drugs)

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

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

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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 Anhaltspunkte 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 kodierte 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 Anhaltspunkte 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 Behandlern**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:

Die Daten für diese retrospektive Analyse stammen aus einer Datenbank einer Krankenversicherung und somit aus der Behandlungspraxis. Also waren die Patienten ihrer Behandlung gegenüber nicht verblindet.

Behandler bzw. Weiterbehandler

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den

primären Behandler (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 Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Daten für diese retrospektive Analyse stammen aus einer Datenbank einer Krankenversicherung und somit aus der Behandlungspraxis. Also waren die Behandler nicht verblindet.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials 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 das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte 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. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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 (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - 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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: Compliance/Adhärenz**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

Die Daten für diese retrospektive Analyse stammen aus einer Datenbank einer Krankenversicherung und somit aus der Behandlungspraxis. Somit wurde dieser Endpunkt nicht verblindet erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-

Patienten 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 Patientenanzahlen 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:

Die Daten für diese retrospektive Analyse stammen aus einer Datenbank einer Krankenversicherung und somit aus der Behandlungspraxis.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Kosten

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

Die Daten für diese retrospektive Analyse stammen aus einer Datenbank einer Krankenversicherung und somit aus der Behandlungspraxis. Somit wurde dieser Endpunkt nicht verblindet erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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:

Die Daten für diese retrospektive Analyse stammen aus einer Datenbank einer Krankenversicherung und somit aus der Behandlungspraxis.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Studie: Dickson & Plauschinat (Ethnicity & Disease)**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
M4A_64_Dickson_2008.pdf	Dickson & Plauschinat (Ethnicity & Disease)

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

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

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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 Anhaltspunkte 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 Anhaltspunkte 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 Behandlern**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:

Die Daten für diese retrospektive Analyse stammen aus einer Datenbank einer Krankenversicherung und somit aus der Behandlungspraxis. Also waren die Patienten ihrer Behandlung gegenüber nicht verblindet.

Behandler bzw. Weiterbehandler

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (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 Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Daten für diese retrospektive Analyse stammen aus einer Datenbank einer Krankenversicherung und somit aus der Behandlungspraxis. Also waren die Behandler nicht verblindet.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials 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 das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte 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. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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 (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - 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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: Compliance/Adhärenz**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

Die Daten für diese retrospektive Analyse stammen aus einer Datenbank einer Krankenversicherung und somit aus der Behandlungspraxis. Somit wurde dieser Endpunkt nicht verblindet erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder -wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-

Patienten 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 Patientenanzahlen 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:

Die Daten für diese retrospektive Analyse stammen aus einer Datenbank einer Krankenversicherung und somit aus der Behandlungspraxis.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Kosten

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

Die Daten für diese retrospektive Analyse stammen aus einer Datenbank einer Krankenversicherung und somit aus der Behandlungspraxis. Somit wurde dieser Endpunkt nicht verblindet erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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:

Die Daten für diese retrospektive Analyse stammen aus einer Datenbank einer Krankenversicherung und somit aus der Behandlungspraxis.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Studie: Hess et al.

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
M4A_65_Hess_2008.pdf	Hess et al.

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

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

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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 Anhaltspunkte 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 Anhaltspunkte 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 Behandlern**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:

Die Daten für diese retrospektive Analyse stammen aus einer Datenbank einer Krankenversicherung und somit aus der Behandlungspraxis. Also waren die Patienten ihrer Behandlung gegenüber nicht verblindet.

Behandler bzw. Weiterbehandler

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (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 Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Daten für diese retrospektive Analyse stammen aus einer Datenbank einer Krankenversicherung und somit aus der Behandlungspraxis. Also waren die Behandler nicht verblindet.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials 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 das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte 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. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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 (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - 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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: Compliance/Adhärenz**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

Die Daten für diese retrospektive Analyse stammen aus einer Datenbank einer Krankenversicherung und somit aus der Behandlungspraxis. Somit wurde dieser Endpunkt nicht verblindet erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-

Patienten 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 Patientenanzahlen 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:

Die Daten für diese retrospektive Analyse stammen aus einer Datenbank einer Krankenversicherung und somit aus der Behandlungspraxis.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Persistenz

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

Die Daten für diese retrospektive Analyse stammen aus einer Datenbank einer Krankenversicherung und somit aus der Behandlungspraxis. Somit wurde dieser Endpunkt nicht verblindet erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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:

Die Daten für diese retrospektive Analyse stammen aus einer Datenbank einer Krankenversicherung und somit aus der Behandlungspraxis.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Kosten

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

Die Daten für diese retrospektive Analyse stammen aus einer Datenbank einer Krankenversicherung und somit aus der Behandlungspraxis. Somit wurde dieser Endpunkt nicht verblindet erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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:

Die Daten für diese retrospektive Analyse stammen aus einer Datenbank einer Krankenversicherung und somit aus der Behandlungspraxis.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Studie: Gerbino & Shoheiber**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
M4A_9_Gerbino_2007.pdf	Gerbino & Shoheiber

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

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

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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 Anhaltspunkte 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 Anhaltspunkte 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 Behandlern**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:

Die Daten für diese retrospektive Analyse stammen aus einer Datenbank einer Krankenversicherung und somit aus der Behandlungspraxis. Also waren die Patienten ihrer Behandlung gegenüber nicht verblindet.

Behandler bzw. Weiterbehandler

- ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (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 Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Daten für diese retrospektive Analyse stammen aus einer Datenbank einer Krankenversicherung und somit aus der Behandlungspraxis. Also waren die Behandler nicht verblindet.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials 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 das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte 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. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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 (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - 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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: Compliance/Adhärenz**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

Die Daten für diese retrospektive Analyse stammen aus einer Datenbank einer Krankenversicherung und somit aus der Behandlungspraxis. Somit wurde dieser Endpunkt nicht verblindet erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-

Patienten 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 Patientenanzahlen 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:

Die Daten für diese retrospektive Analyse stammen aus einer Datenbank einer Krankenversicherung und somit aus der Behandlungspraxis.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Studie: Taylor & Shoheiber**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
M4A_8_Taylor_2003.pdf	Taylor & Shoheiber

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

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

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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 Anhaltspunkte 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 Anhaltspunkte 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 Behandlern

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:

Die Daten für diese retrospektive Analyse stammen aus einer Datenbank einer Krankenversicherung und somit aus der Behandlungspraxis. Also waren die Patienten ihrer Behandlung gegenüber nicht verblindet.

Behandler bzw. Weiterbehandler

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (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 Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Daten für diese retrospektive Analyse stammen aus einer Datenbank einer Krankenversicherung und somit aus der Behandlungspraxis. Also waren die Behandler nicht verblindet.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials 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 das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte 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. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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 (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
- 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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: Compliance/Adhärenz**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

Die Daten für diese retrospektive Analyse stammen aus einer Datenbank einer Krankenversicherung und somit aus der Behandlungspraxis. Somit wurde dieser Endpunkt nicht verblindet erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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:

Die Daten für diese retrospektive Analyse stammen aus einer Datenbank einer Krankenversicherung und somit aus der Behandlungspraxis.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Kosten

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

Die Daten für diese retrospektive Analyse stammen aus einer Datenbank einer Krankenversicherung und somit aus der Behandlungspraxis. Somit wurde dieser Endpunkt nicht verblindet erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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:

Die Daten für diese retrospektive Analyse stammen aus einer Datenbank einer Krankenversicherung und somit aus der Behandlungspraxis.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Studie: Dezii (beide Datensätze)**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
M4A_7_Dezii_2000.pdf	Dezii

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

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

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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 Anhaltspunkte 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 Anhaltspunkte 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 Behandlern

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:

Die Daten für diese retrospektive Analyse stammen aus einer Datenbank einer Krankenversicherung und somit aus der Behandlungspraxis. Also waren die Patienten ihrer Behandlung gegenüber nicht verblindet.

Behandler bzw. Weiterbehandler

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (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 Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Daten für diese retrospektive Analyse stammen aus einer Datenbank einer Krankenversicherung und somit aus der Behandlungspraxis. Also waren die Behandler nicht verblindet.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials 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 das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte 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. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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 (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
- *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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: Persistenz

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

Die Daten für diese retrospektive Analyse stammen aus einer Datenbank einer Krankenversicherung und somit aus der Behandlungspraxis. Somit wurde dieser Endpunkt nicht verblindet erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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:

Die Daten für diese retrospektive Analyse stammen aus einer Datenbank einer Krankenversicherung und somit aus der Behandlungspraxis.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

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

CHECKLIST International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR)
Medication Compliance and Persistence Studies
Using Retrospective Databases
Source: Petersen: Value in Health 2007; 10 (1): 3-12

Brixner DI, Jackson KC, 2nd, Sheng X, Nelson RE, Keskinaslan A. Assessment of adherence, persistence, and costs among valsartan and hydrochlorothiazide retrospective cohorts in free- and fixed-dose combinations. Curr Med Res Opin 2008; 24(9):2597-607

Titel / Zusammenfassung	
<ul style="list-style-type: none"> • Der Titel beschreibt und spiegelt das Ziel der Studie wider. 	Ja: "Bewertung der Adhärenz, Persistenz und Kosten in retrospektive Kohorten von Valsartan und Hydrochlorothiazid in freien und festen Dosis-Kombinationen"
<ul style="list-style-type: none"> • Die Zusammenfassung ist eine kurze, präzise Beschreibung und dem Fachzeitschriften-Standard angemessen. 	Ja. Die Zusammenfassung ist eine kurze Übersicht der Ziele, Methoden, Ergebnisse und Schlussfolgerungen der Studie.
<ul style="list-style-type: none"> • Die Zusammenfassung ist in einem strukturierten Format (passend zur Fachzeitschrift) abgefasst und enthält mindestens: Ziele; Methoden; Ergebnisse; Schlussfolgerungen. 	Ja. Die Zusammenfassung ist so wie auf der linken Seite gegliedert und gibt die Ziele, Methoden, Ergebnisse und Schlussfolgerungen an. Die Hauptergebnisse werden numerisch angegeben.
<ul style="list-style-type: none"> • Die Zusammenfassung spiegelt ohne Abweichungen den genauen Inhalt der Studie wider. 	Ja (mit Vorbehalt): nicht alle zitierten Zahlen in der Zusammenfassung konnten im Manuskript gefunden werden. Allerdings wurden keine Abweichungen gefunden.
Einführung	
<ul style="list-style-type: none"> • Der/die Autor(en) überprüfte(n) vernehmlich die einschlägige Literatur bezüglich des adressierten Themas. Entsprechende klinische Literatur; Entsprechende Literatur zu Compliance und Persistenz; Entsprechenden Literatur zur Gesundheitsökonomie; Weitere _____ (bitte angeben). 	Ja. Einschlägige Artikel, die geeignete klinische Literatur sowie Literatur über Compliance und Wirtschaftlichkeit umfassen und zwischen 1999 und 2010 veröffentlicht wurden, sind in der Einleitung genannt, einschließlich der Ergebnisse aus der relevanten Meta-Analyse von Bangalore et al.
<ul style="list-style-type: none"> • Das Ziel der Studie ist deutlich ausgeführt. 	Ja: "Diese Studie wurde entwickelt, um die Adhärenz der Medikation, die Persistenz, Ressourcennutzung im Gesundheitswesen und Kosten unter Patienten zu bewerten, denen einzelne Komponenten (IC) oder eine feste Dosis-Kombination (FDC) als antihypertensive Therapie mit Valsartan und HCTZ verschrieben wurde, bezogen auf eine

	national repräsentative Verschreibungs-Datenbank."
Ziele und Definitionen	
<ul style="list-style-type: none"> Die Ziele der Studie sind eindeutig definiert und können leicht als eines der folgenden identifiziert werden: explorativ; deskriptiv; analytisch. 	Ja. Das Studienziel wurde klar genannt und als "deskriptiv" ausgemacht.
<ul style="list-style-type: none"> Es gibt eine detaillierte Definition der Variablen zu Compliance und Persistenz, basierend auf einer veröffentlichten und akzeptierten Definition. 	Ja. Die Variable Compliance wird explizit mit der am häufigsten verwendeten Methode, dem Medikationsverfügbarkeitsverhältnis (MPR; <i>medication possession ratio</i>), definiert.
<ul style="list-style-type: none"> Compliance oder Persistenz ist das primäre "Ergebnis" von Interesse oder 	Ja (mit Vorbehalt). Adhärenz als auch Persistenz wurden zwar nicht explizit als "primär" definiert, aber als Zielkriterien erwähnt, Adhärenz auch als Hauptergebnis.
<ul style="list-style-type: none"> Compliance oder Persistenz wird als erklärende oder Kontroll-Variable eingesetzt, um die Varianz eines weiteren Ergebnisses zu erklären. 	Nicht zutreffend.
Design und Methoden	
Design	
<ul style="list-style-type: none"> Das Design ist eindeutig angegeben. 	Ja: "Medizinische und verschreibungspflichtige Verschreibungen für hypertensive Patienten, die eine Kombination aus Valsartan und HCTZ anwenden, wurden aus der IHCIS „National Managed Care Benchmark database“ über eine retrospektive Kohortenanalyse identifiziert."
<ul style="list-style-type: none"> Das Design passt zu den Zielen. 	Ja. Das Design entspricht den Zielen.
Datenquellen	
<ul style="list-style-type: none"> Alle Datenquellen sind angemessen beschrieben. 	Ja: „Die in dieser Studie verwendeten Daten entstammen der IHCIS „National Managed Care Benchmark Database“ (Version Juni 2005). Die Informationen in der Datenbank vereint Daten von über 35 Leistungskatalogen und sind anonymisiert. Damit wird eine Übereinstimmung mit der HIPAA (Health Insurance Portability and Accountability Act von 1996) sichergestellt.“
<ul style="list-style-type: none"> Der Zeitrahmen für die Daten ist eindeutig angegeben. 	Ja: "Der Zeitraum war Januar 1997 bis Juni 2004."
<ul style="list-style-type: none"> Die Methoden zur Zusammenstellung der Population sind gut beschrieben. 	Ja: "Jeder Patient mit einer eingelösten Verschreibung für eine Kombination aus Valsartan und HCTZ war für die Studie geeignet. Alle geeigneten Patienten hatten mindestens 110 Tage Datenaufzeichnungen, in denen keine anderen blutdrucksenkenden Medikamente vor dem Start der Therapie mit Studienmedikation verschrieben wurden.“
<ul style="list-style-type: none"> Die Daten wurden angemessen bereinigt (d.h., fehlerhafte Daten wurden berichtigt oder entfernt) 	Nein
<ul style="list-style-type: none"> Es gibt Belege für die Zuverlässigkeit / Richtigkeit der Daten. 	Ja: „Die in dieser Studie verwendeten Daten entstammen der IHCIS „National Managed Care

	Benchmark Database“ (Version Juni 2005). Die Informationen in der Datenbank vereint Daten von über 35 Leistungskatalogen und sind anonymisiert. Damit wird eine Übereinstimmung mit der HIPAA (Health Insurance Portability and Accountability Act von 1996) sichergestellt.“
Ein- und Ausschlusskriterien	
• Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie sind eindeutig ausgeführt.	Ja: “Jeder Patient mit einer eingelösten Verschreibung für eine Kombination aus Valsartan und HCTZ war für die Studie geeignet. Alle geeigneten Patienten hatten mindestens 110 Tage Datenaufzeichnungen, in denen keine anderen blutdrucksenkenden Medikamente vor dem Start der Therapie mit Studienmedikation verschrieben wurden. Es war erforderlich, dass die Patienten innerhalb von 180 Tagen nach Beginn der Therapie mit Valsartan oder HCTZ auf eine duale Therapie eingestellt wurden. Ermittelte Patienten wurden für bis zu 12 Monate nach Beginn der dualen Therapie nachbeobachtet, um Schemata zur antihypertensiven Behandlung (z.B. Zusatz von oder Wechsel auf ACE-Hemmer, Angiotensinrezeptor-Blocker, Angiotensin-Blocker, Kalziumkanal-Blocker und/oder Diuretika) zu beschreiben. Patienten waren durchgehend leistungsberechtigt für Verschreibungen zwischen Januar 1997 und Juni 2004.“
• Die Begründung für diese Kriterien wird dargelegt.	Nicht zutreffend. Die Kriterien stammen aus der untersuchten Indikation, den Interventionen, dem Design und den Ergebnissen.
• Die Methode, mit der die Forscher Studienteilnehmer auf Erfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien überprüft, ist angegeben und angemessen.	Nein
Im Verlauf der Studie wurde kontinuierlich die Eignung bezüglich der Medikamentenerstattung überprüft.	Ja, durch das Einschlusskriterium: “ Patienten waren durchgehend leistungsberechtigt für Verschreibungen zwischen Januar 1997 und Juni 2004.“
• Es lagen genügend Patientendaten vor, um eine gültige Schätzung der Compliance durchführen zu können.	Ja: "Es gab für alle geeigneten Patienten mindestens 110 Tage Datenaufzeichnungen, in denen keine anderen blutdrucksenkenden Medikamente vor dem Start der Therapie mit Studienmedikation verschrieben wurden. Patienten mussten innerhalb von 180 Tagen nach Beginn der Therapie mit Valsartan oder HCTZ auf eine duale Therapie eingestellt werden. Ermittelte Patienten wurden für bis zu 12 Monate nach Beginn der dualen Therapie nachbeobachtet, um Schemata zur antihypertensiven Behandlung zu beschreiben."
• Für Studien mit Patienten, die neu auf ein Medikations-Schema eingestellt wurden, gab es eine Auswertung von Daten aus einem ausreichend langen Zeitraum vor Einschluss, um sicherzustellen, dass die Patienten tatsächlich medikamentennaiv waren.	Ja: "Es gab für alle geeigneten Patienten mindestens 110 Tage Datenaufzeichnungen, in denen keine anderen blutdrucksenkenden Medikamente vor Start der Therapie mit Studienmedikation verschrieben wurden."
• Die Dauer des Studienzeitraums ist den Zielen der Studie angemessen.	Ja. 12 Monate sind aller Voraussicht nach eine angemessene Dauer, um die Compliance zu messen.
• Es gibt Belege bezüglich der Einhaltung des	Ja: „Die in dieser Studie verwendeten Daten

Datenschutzes.	entstammen der IHCIS „National Managed Care Benchmark Database“ (Version Juni 2005). Die Informationen in der Datenbank vereint Daten von über 35 Leistungskatalogen und sind anonymisiert. Damit wird eine Übereinstimmung mit der HIPAA (Health Insurance Portability and Accountability Act von 1996) sichergestellt.“
<ul style="list-style-type: none"> Das Matching, falls für das Studiendesign geeignet, ist gut beschrieben. Matching-Strategien minimieren das Verzerrungspotential; zur Kontrolle der Auswahl-Verzerrung wurden Propensity Scores eingesetzt.	Nein
Bestimmung der Compliance	
<ul style="list-style-type: none"> Die Methoden zur Berechnung der Compliance- oder Persistenz-Variablen werden eindeutig beschrieben. 	Ja: Compliance: „Adhärenz wurde mithilfe der Berechnung des Medikationsverfügbarkeitsverhältnis (<i>medication possession ratio</i> , MPRs) für alle Patienten mit mindestens zwei Verschreibungen für eine duale Therapie gemessen. MPR wurde definiert als Gesamtzahl der Versorgungstage geteilt durch die Differenz der Tagen zwischen Erstverordnung und dem letzten Tag der letzten Ausgabe.“ Persistenz: „Patienten wurden als persistent eingestuft, wenn sie auf dualer Therapie blieben und diese nicht nach 180 oder 365 Tagen einstellten.“
<ul style="list-style-type: none"> Die Bestimmung entspricht der zuvor beschriebenen Definition. Deuten die Ziele darauf hin, dass in der Studie die Compliance bestimmt werden soll, aber tatsächlich die Persistenz erfasst wird?	Ja. Compliance und Persistenz wurden als Ziele angegeben und sind mit den verfügbaren Daten berechnet und analysiert.
<ul style="list-style-type: none"> Zur Berechnung der Compliance werden Standardmethoden verwendet. Kontinuierliche Messung der Medikations-Verfügbarkeit / Medikationsverfügbarkeitsverhältnis (MPR). Die Forscher erklärten, wie sie Werte größer 1 behandelten.	Ja. Medikations-Compliance wurde durch die MPR über zwölf Monate gemessen. Die Handhabung von Werten größer als 1 wurde nicht erwähnt.
<ul style="list-style-type: none"> Wurden die Werte beibehalten oder in 1 konvertiert? Lücken-Methoden (kontinuierliche Messung der Medikations-Lücken). Die Forscher erklärten, wie sie negative Lücken-Werte behandelten.	Ja, Lücken-Methode: "Als Sensitivitätsanalyse wurde die Persistenz mit mehreren verschiedenen Medikations-Nachversorgungslücken ausgewertet: 80 % (restriktivste), 120 % und 160 % (am wenigsten restriktiv). Für Patienten, die eine 30-Tage-Versorgung erhielten, entsprechen diese Lücken 24, 36 und 48 Tage. Wenn ein Patient eine Tablette jeden zweiten Tag einnimmt, wäre die Nachversorgungslücke 30 Tage. In diesem Fall könnte eine Medikations-Nachversorgungslücke von 80 % die persistenten Patientenpopulationen zu gering schätzen, während die Lücken von 120 bis 160 % die persistenten Populationen zu hoch schätzen würde."
<ul style="list-style-type: none"> Wurden die Werte beibehalten oder in 0 konvertiert (keine Lücke)? Anteil der erfassten Tage.	Nein

Standardmethoden zur Berechnung der Persistenz • Wenn eine atypische Methode zur Berechnung der Compliance verwendet wurde, ist die Begründung / Formel für die neue Methode angegeben.	Ja. Die Persistenz wurde anhand des Behandlungsabbruchs gemessen
• Die Forscher gaben eine sachgemäße Erklärung dafür, wie mit (Daten von) Patienten, die Medikamente innerhalb oder zwischen den therapeutische Klassen wechselten, umgegangen wurde.	Nicht zutreffend.
• Wenn mehrere Medikationen innerhalb einer einzigen Bewertung von Compliance oder Persistenz berücksichtigt wurden, stellten die Forscher eine Begründung und / oder eine Formel für diese Variable bereit. Es wurde der Durchschnitt der MPR / Lücke über verschiedene Medikationen verwendet.	Nicht zutreffend.
Analyse zur Kontrolle des Einflusses darauf, wie viele Medikamente in einer Variablen kombiniert wurden. Wurde eine weitere Variable generiert, um anzuzeigen, ob die Patienten ein oder mehrere Medikamente zur Diabetes-Behandlung erhielten? Gibt es ein logisches Argument für die Kombination der MPRs? Es könnte angemessener sein, die MPRs für Medikamente, die den gleichen Zustand behandeln, zu kombinieren (z.B. Kombination des MPR für zwei Diabetes-Medikamente), als Kombinationen der MPRs für Medikamente zur Behandlung verschiedener Indikationen.	Nicht zutreffend.
Statistische Analysen	
Im Allgemeinen wird die Verwendung kontinuierlicher Daten zur Messung von Compliance und Persistenz unterstützt.	
• Wenn kontinuierliche Daten in kategorische Daten konvertiert wurden, sollten die Gründe für die Auswahl der Schnittpunkte angegeben sein und mit den bestehenden Nachweisen der Compliance für die ausgewählte Population (z. B. Schnitt-Punkt von 95 % am günstigsten für antiretrovirale Medikamente, aber 80 % für Hypertonie) übereinstimmen.	Nicht zutreffend. Daten über Compliance und Persistenz wurden nicht in kategorische Daten transformiert.
• Die Tests sind angesichts der Ziele, Design und Art der Daten geeignet.	Ja: "Alle statistischen und deskriptiven Analysen wurden mit der Statistik-Software SAS Version 9.1 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) durchgeführt. Ein Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ wurde angewandt. Zur Darstellung kategorischer Daten wurden Häufigkeitstabellen und Kreuztabellen angewandt, während kontinuierliche Daten mit Mittelwert und Standardabweichung präsentiert wurden. Der Chi-Quadrat-Test zur Unabhängigkeit wurde eingesetzt, um die Zuordnung zwischen kategorischen Variablen zu testen. Methoden unabhängiger Stichproben-t-Tests oder Varianzanalysen (ANOVA)

	wurden durchgeführt, um die Unterschiede zwischen den Patientengruppen mit fixen und freien Medikamentengaben, Diagnose oder Schweregrad der Erkrankung zu bewerten. Nicht-parametrische Methoden wie der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test wurden angewandt, wenn eine Annahme der Normalität bei kontinuierlichen Ergebnissen ungültig war. Allgemeine lineare Regressionsmodelle wurden eingesetzt, um die Unterschiede in Adhärenz, Persistenz und Gesundheitsgesamtkosten nach Anpassung an Demographie (Alter und Geschlecht) und Schweregrad der Erkrankung (Anzahl der kardiovaskulären (CV) Begleitmedikamente und Anzahl der eindeutigen CV-Diagnosen) zu bestimmen. Jede CV-Diagnose wurde nur einmal beim ersten Auftreten in der Krankenakte gezählt. Demzufolge zeigt dieser Posten die Anzahl der Diagnosen, für die der Studienteilnehmer mindestens eine Verschreibung hatte.“
• Angemessene Anpassungen für Mehrfachvergleiche wurden durchgeführt.	Nicht zutreffend.
• Angemessene Anpassungen der Analysen wurden vorgenommen, wenn die Daten nicht normalverteilt waren.	Ja: "Nicht-parametrische Methoden wie der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test wurden angewandt, wenn eine Annahme der Normalität bei kontinuierlichen Ergebnissen ungültig war."
• Berechnungen zu Power und / oder Stichprobengröße sind angegeben und angemessen.	Nein
• Es gab den Versuch, Verzerrungen der Auswahl zu kontrollieren. (z. B. Propensity Scoring).	Nein
• Wenn der Forscher eine Zuordnung zwischen Compliance oder Persistenz und einer weiteren Variablen auswertete, versuchte der Forscher weitere Variablen zu steuern, welche die Zuordnung hätten durcheinanderbringen können.	Nicht zutreffend.
Präsentation und Diskussion der Untersuchungsergebnisse	
Ergebnisse	
• Die Verteilung der Compliance- oder Persistenz-Variablen wird vorgestellt.	Ja, siehe Statistik.
• Test-Statistiken und Konfidenzintervalle werden zusätzlich zu P-Werten adäquat wiedergegeben	Ja, siehe Tabelle 2
• Die Anzahl der Studienteilnehmer wird in Tabellen und Diagrammen eindeutig dargestellt.	Ja, siehe Tabelle 1, 3 und 4
• Diagramme wurden mit geeignetem Maßstab erstellt.	Ja, siehe Abbildung 1 (Persistenz zwischen 0 und 80 % mit dem höchsten abgebildeten Wert von 79 %)
Diskussion / Schlussfolgerung	

<ul style="list-style-type: none"> • Auf Einschränkungen wird angemessen hingewiesen und die Auswirkungen der Einschränkungen werden diskutiert. 	<p>Ja: „Die vorliegenden Studienergebnisse sollten mit Vorsicht interpretiert werden, da eine retrospektive Analyse einer Verschreibungs-Datenbank die Vergleichbarkeit zwischen Gruppen, die randomisiert werden müssten, nicht garantieren kann. Es ist durchaus möglich, dass die Unterschiede, die in den beiden Gruppen in dieser Studie zu sehen sind, das Ergebnis einiger unbeachteter systematischer Unterschiede zwischen Umständen sind, die nicht untersucht wurden. Um die erkennbaren Unterschiede in den Studiengruppen zu kontrollieren, wurde Alter, Geschlecht, Anzahl kardiovaskulärer Begleitmedikation und Anzahl der CV-Diagnosen als unabhängige Variablen in die MPR-Regression hinzugefügt. Ein deutlicher Unterschied zwischen der FDC- und IC-Gruppe war der Anteil der Patienten in jeder Gruppe. Von insgesamt 8711 Patienten bekamen fast 94 % die FDC-Therapie während nur 6 % die IC-Therapie bekamen. Als ein Versuch, diesem Umstand zu begegnen, wurde eine zufällige Stichprobe im Verhältnis 3:1 von Patienten mit FDC zu den Patienten mit IC ausgewählt.“</p>
<p>Der Einfluss der Entscheidung, Werte beizubehalten oder zu deckeln, wird diskutiert.</p>	<p>Nicht zutreffend.</p>
<p>Einschränkungen bei Power und Stichprobengröße werden angesprochen.</p>	<p>Nein</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Die Ergebnisse dieser Studie werden im Kontext zum vorhandenen Wissen über die Studienteilnehmer eingestuft. <p>Entsprechende Vergleiche der aktuellen Ergebnisse zu solchen ähnlicher Studien werden durchgeführt.</p>	<p>Ja: “Der Unterschied im bereinigten MPR-Mittelwert zwischen den FDC- und IC-Gruppen (6,6 Prozentpunkte) war ähnlich wie in einer Studie von Taylor und Shoheiber, die fixe und freie Gaben eines ACE-Hemmers und Dihydropyridin-CCB verglichen haben (7,0 Prozentpunkte). Allerdings war er erheblich kleiner als der Unterschied, der von Gerbino und Shoheiber, die denselben Vergleich mit ACE-Hemmer und Dihydropyridin-CCB (18,7 Prozentpunkte) angeführt haben.</p> <p>Die Ergebnisse dieser Studie ähneln einer weiteren Studie, die die Autoren mit mehrere Kombinationen von Amlodipin, Valsartan und HCTZ durchgeführt haben.“</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Die Ergebnisse und Schlussfolgerungen beziehen sich auf die Ziele der Studie. 	<p>Ja: "Diese Studie liefert neue Daten zur Unterstützung der Verwendung einer FDC-Therapie für hypertensive Patienten, die zuvor keine medikamentöse Therapie bekommen haben.“</p>
<p>Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Potenzielle Interessenkonflikte werden ausgeschlossen. 	<p>Ja, siehe Danksagungen</p>

Corrao G, Parodi A, Zambon A, Heiman F, Filippi A, Cricelli C, et al. Reduced discontinuation of antihypertensive treatment by two-drug combination as first step. Evidence from daily life practice. *J Hypertens* 2010;28(7):1584-90

Titel / Zusammenfassung	
<ul style="list-style-type: none"> • Der Titel beschreibt und spiegelt das Ziel der Studie wider. 	Ja: "Geringerer Abbruch einer antihypertensiven Behandlung mittels einer Zwei-Medikamenten-Kombination als ersten Schritt, Beweis aus der Praxis des täglichen Lebens."
<ul style="list-style-type: none"> • Die Zusammenfassung ist eine kurze, präzise Beschreibung und dem Fachzeitschriften-Standard angemessen. 	Ja. Die Zusammenfassung ist eine Kurzfassung der Ziele, Methoden, Ergebnisse und der Schlussfolgerung der Studie.
<ul style="list-style-type: none"> • Die Zusammenfassung ist in einem strukturierten Format (passend zur Fachzeitschrift) abgefasst und enthält mindestens: Ziele; Methoden; Ergebnisse; Schlussfolgerungen. 	Ja. Die Zusammenfassung ist strukturiert, wie links angegeben und gibt die Ziele, die verwendeten Methoden, die Ergebnisse und die Schlussfolgerung wieder. Die Hauptergebnisse sind NICHT numerisch wiedergegeben.
<ul style="list-style-type: none"> • Die Zusammenfassung spiegelt ohne Abweichungen den genauen Inhalt der Studie wider. 	Ja: Es gibt keine Abweichungen zwischen der Zusammenfassung und dem Haupt-Manuskript.
Einführung	
<ul style="list-style-type: none"> • Die Autor(en) überprüften vernehmlich die einschlägige Literatur bezüglich des adressierten Themas. Entsprechende klinische Literatur; Entsprechende Literatur zu Compliance und Persistenz; Entsprechenden Literatur zur Gesundheitsökonomie; Weitere _____ (bitte angeben). 	Ja. Relevante klinische, epidemiologische, die Compliance und die Persistenz betreffende Literatur (einschließlich der Meta-Analyse von Bangalore), die zwischen 1999 und 2008 veröffentlicht wurde, wurde in die Einleitung einbezogen.
<ul style="list-style-type: none"> • Das Ziel der Studie ist deutlich ausgeführt. 	Ja: "Die Messung der Persistenz bzgl. der Behandlung mit antihypertensiven Medikamenten bei Patienten, die die Behandlung mit einer Mono- oder einer Kombinationstherapie beginnen."
Ziele und Definitionen	
<ul style="list-style-type: none"> • Die Ziele der Studie sind eindeutig definiert und können leicht als eines der folgenden identifiziert werden: explorativ; deskriptiv; analytisch. 	Ja. Das Ziel der Studie wurde klar dargelegt und als „deskriptiv“ beschrieben.
<ul style="list-style-type: none"> • Es gibt eine detaillierte Definition der Variablen zu Compliance und Persistenz, basierend auf einer veröffentlichten und akzeptierten Definition. 	Ja. Die Variablen Persistenz bzw. nicht-Persistenz sind wie folgt detailliert definiert: „Beginnend mit den „Index“-Daten, wurden fortlaufend ausgestellte Verschreibungen einem einmaligen therapeutischen Zyklus zugeordnet, wenn eine antihypertensive Medikation innerhalb von 90 Tagen nach dem Ende des Therapiezeitraums verschrieben wurde, auf Grundlage der aktuellsten Verschreibung. Ein Abbruch der Behandlung wurde angenommen, wenn das Intervall größer als 90 Tage war.“

• Compliance oder Persistenz ist das primäre "Ergebnis" von Interesse oder	Ja, (mit Einschränkungen), Persistenz ist die einzige Zielvariable, aber nicht ausdrücklich als "primär" definiert.
• Compliance oder Persistenz wird als erklärende oder Kontroll-Variable eingesetzt, um die Varianz eines weiteren Ergebnisses zu erklären.	Nicht zutreffend
Design und Methoden	
Design	
• Das Design ist eindeutig angegeben.	Ja: " Diese [war eine] retrospektive, longitudinale, Kohorten Studie [...]"
• Das Design passt zu den Zielen.	Ja. Das Design passt zu den Zielen.
Datenquellen	
• Alle Datenquellen sind angemessen beschrieben.	Ja: "Zwei Datenbanken wurden berücksichtigt. Die erste Datenbank (Claims Database of Lombardy or CDL) bestand aus allen Unterstützungsempfängern des italienischen Gesundheitswesens (NHS) aus der Lombardei. Wie vorher beschrieben, wird diese Population seit 1997 von einem automatisierten System abgedeckt, mit dem Ziel Informationen über den Gebrauch des Gesundheitswesens zu sammeln, einschließlich demografischer Daten, administrativer Daten und ambulanter Verschreibungen von kostenfreien Medikamenten. Die zweite Datenbank bestand aus Patienten, die bei italienischen Allgemeinmedizinern registriert sind. Diese Datenbank (Cegidim Strategic Data Longitudinal Patient Database or CSD) schließt alle Querschnitts- und Longitudinal-Daten von computerbasierten Patientenakten ein, die von mehr als 700 Allgemeinmedizinern aus ganz Italien bereitgestellt wurden. Die Allgemeinmediziner wurden auf freiwilliger Basis ausgewählt und wurden gebeten, all ihre Patienten in die Datenbank einzuschließen."
• Der Zeitrahmen für die Daten ist eindeutig angegeben.	Ja: „Alle Patienten im Alter zwischen 40 und 80 Jahren, denen mindestens eine antihypertensive Medikation von Januar 2004 bis August 2007 verschrieben wurde, wurden identifiziert. Die erste Verschreibung antihypertensiver Medikamente in dieser Zeit wurde als „Index“-Verschreibung definiert.“
• Die Methoden zur Zusammenstellung der Population sind gut beschrieben.	Ja, siehe Datenbankbeschreibung.
• Die Daten wurden angemessen bereinigt (d.h., fehlerhafte Daten wurden berichtigt oder entfernt)	Nein
• Es gibt Belege für die Zuverlässigkeit / Richtigkeit der Daten.	Ja: Die Validität des CSD [Cegidim Strategic data Longitudinal Patient Database] wurde vorab überprüft und Details über die Verwendung auf dem Gebiet der antihypertensiven Therapie wurden bereits berichtet.
Ein- und Ausschlusskriterien	

<ul style="list-style-type: none"> Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie sind eindeutig ausgeführt. 	<p>Ja: „Alle Patienten im Alter zwischen 40 und 80 Jahren, denen mindestens eine antihypertensive Medikation verschrieben wurde [...] wurden identifiziert [...]. Um den Einschluss auf neu behandelte Patienten zu beschränken, wurden Patienten ausgeschlossen, denen eine antihypertensive Medikation innerhalb eines Jahres vor der „Index“-Verschreibung verschrieben worden war. Patienten, die in die eine oder die andere Datenbank weniger als ein Jahr vor der „Index“-Verschreibung aufgenommen wurden, wurden ebenfalls ausgeschlossen, weil in diesem Fall die Information, ob sie neu hypertensiv behandelt wurden, unvollständig war. Und zum Schluss wurde der Ausschluss auf Patienten ausgeweitet, die nur eine antihypertensive Verschreibung während des ersten Jahres nach der „Index“-Verschreibung erhielten, unter der Annahme, dass die kurzzeitige Medikationsverschreibung (Versäumnis, die ersten Daten zu sichern) darauf hindeuten könnte, dass eine antihypertensive Behandlung nicht wirklich notwendig war. Die verbleibenden Patienten bildeten die zwei Studienkohorten, nämlich die CDL und die CSD Kohorte.“</p>
<ul style="list-style-type: none"> Die Begründung für diese Kriterien wird dargelegt. 	<p>Nicht zutreffend. Die Kriterien resultieren aus der untersuchten Indikation, den Interventionen, dem Design und den Zielen.</p>
<ul style="list-style-type: none"> Die Methode, mit der die Forscher Studienteilnehmer auf Erfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien überprüften, ist angegeben und angemessen. 	<p>Nein</p>
<p>Im Verlauf der Studie wurde kontinuierlich die Eignung bezüglich der Medikamentenerstattung überprüft.</p>	<p>Nein</p>
<ul style="list-style-type: none"> Es lagen genügend Patientendaten vor, um eine gültige Schätzung der Compliance durchführen zu können. 	<p>Ja: „Neun Monate wurden aufgrund des Nachweises, dass der größte Abbruchanteil von der initial verschriebenen Behandlung innerhalb weniger Monate nach der initialen Verschreibung auftritt, als angemessene Zeit erachtet, um das Phänomen des „Abbruchs“ zu untersuchen.“</p>
<ul style="list-style-type: none"> Für Studien mit Patienten, die neu auf ein Medikations-Schema eingestellt wurden, gab es eine Auswertung von Daten aus einem ausreichend langen Zeitraum vor Einschluss, um sicherzustellen, dass die Patienten tatsächlich medikamentennaiv waren. 	<p>Ja: „Um den Einschluss auf neu behandelte Patienten zu beschränken, wurden Patienten ausgeschlossen, denen eine antihypertensive Medikation innerhalb eines Jahres vor der „Index“-Verschreibung verschrieben worden war. Patienten, die in die eine oder die andere Datenbank weniger als ein Jahr vor der „Index“-Verschreibung aufgenommen wurden, wurden ebenfalls ausgeschlossen, weil in diesem Fall die Information, ob sie neu hypertensiv behandelt wurden, unvollständig war.“</p>
<ul style="list-style-type: none"> Die Dauer des Studienzeitraums ist den Zielen der Studie angemessen. 	<p>Ja. Neun Monate wurde als angemessene Dauer erachtet, um die Persistenz zu messen.</p>
<ul style="list-style-type: none"> Es gibt Belege bezüglich der Einhaltung des Datenschutzes. 	<p>Ja: „Informationen über die Patienten (demografische und administrative Daten, Lebensgewohnheiten, instrumentelle Messungen, klinische Ereignisse, Diagnosen und verschriebene</p>

	Medikamente) wurden verschlüsselt, um die Privatsphäre zu wahren.“
<ul style="list-style-type: none"> • Das Matching, falls für das Studiendesign geeignet, ist gut beschrieben. Matching-Strategien minimieren das Verzerrungspotential; Zur Kontrolle der Auswahl-Verzerrung wurden Propensity Scores eingesetzt. 	Nein
Bestimmung der Compliance	
<ul style="list-style-type: none"> • Die Methoden zur Berechnung der Compliance- oder Persistenz-Variablen werden eindeutig beschrieben. 	Ja: Persistenz: “Zwei Methoden wurden zur Quantifizierung des Therapiezeitraumes, der durch eine Verschreibung festgelegt war, angewandt. Erstens wurde in beiden Kohorten die theoretische Dauer der Exposition durch Aufteilung der Gesamtmenge aktiver Medikation auf jede Verschreibung für die empfohlene definierte tägliche Dosis (definierte tägliche Dosis-Methode) berechnet. Zweitens wurde in der CSD Kohorte die Dosierung berücksichtigt, die aktuell von dem Allgemeinmediziner empfohlen wurde. Für beide Methoden wurde das Datum, an dem die letzte fortlaufende Verschreibung auslief, als das Datum des Abbruchs betrachtet.“
<ul style="list-style-type: none"> • Die Bestimmung entspricht der zuvor beschriebenen Definition. Deuten die Ziele darauf hin, dass in der Studie die Compliance bestimmt werden soll, aber tatsächlich die Persistenz erfasst wird? 	Ja. Persistenz gilt als Ziel und wurde anhand der verfügbaren Daten berechnet und analysiert.
<ul style="list-style-type: none"> • Zur Berechnung der Compliance werden Standardmethoden verwendet. Kontinuierliche Messung der Medikations-Verfügbarkeit / Medikations-Besitz Rate (MPR). Die Forscher erklärten, wie sie Werte größer 1 behandelten. 	Nicht zutreffend
<ul style="list-style-type: none"> • Wurden die Werte beibehalten oder in 1 konvertiert? Lücken-Methoden (kontinuierliche Messung der Medikations-Lücken). Die Forscher erklärten, wie sie negative Lücken-Werte behandelten. 	Nicht zutreffend
<ul style="list-style-type: none"> • Wurden die Werte beibehalten oder in 0 konvertiert (keine Lücke)? Anteil der erfassten Tage. 	Nicht zutreffend
Standardmethoden zur Berechnung der Persistenz	Ja: Zeit bis zum Abbruch.
<ul style="list-style-type: none"> • Wenn eine atypische Methode zur Berechnung der Compliance verwendet wurde, ist die Begründung / Formel für die neue Methode angegeben. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Die Forscher gaben eine sachgemäße Erklärung dafür, wie mit (Daten von) Patienten, die Medikamente innerhalb oder zwischen den therapeutischen Klassen wechselten, umgegangen wurde. 	Nicht zutreffend
<ul style="list-style-type: none"> • Wenn mehrere Medikationen innerhalb einer einzigen Bewertung von Compliance oder Persistenz berücksichtigt wurden, stellten die Forscher eine Begründung und / oder eine Formel für diese Variable 	Nicht zutreffend

<p>bereit. Es wurde der Durchschnitt der MPR / Lücke über verschiedene Medikationen verwendet.</p>	
<p>Analyse zur Kontrolle des Einflusses darauf, wie viele Medikamente in einer Variablen kombiniert wurden. Analyse zur Kontrolle des Einflusses darauf, wie viele Medikamente in einer Variablen kombiniert wurden. Wurde eine weitere Variable generiert, um anzuzeigen, ob die Patienten ein oder mehrere Medikamente zur Diabetes-Behandlung erhielten? Gibt es ein logisches Argument für die Kombination der MPRs? Es könnte angemessener sein, die MPRs für Medikamente, die den gleichen Zustand behandeln, zu kombinieren (z.B. Kombination des MPR für zwei Diabetes-Medikamente), als Kombinationen der MPRs für Medikamente zur Behandlung verschiedener Indikationen.</p>	Nicht zutreffend
Statistische Analysen	
<p>Im Allgemeinen wird die Verwendung kontinuierlicher Daten zur Messung von Compliance und Persistenz unterstützt.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Wenn kontinuierliche Daten in kategorische Daten konvertiert wurden, sollten die Gründe für die Auswahl der Schnittpunkte angegeben sein und mit den bestehenden Nachweisen der Compliance für die ausgewählte Population (z. B. Schnitt-Punkt von 95 % am günstigsten für antiretrovirale Medikamente, aber 80 % für Hypertonie) übereinstimmen. 	Nicht zutreffend. Daten zur Persistenz wurden nicht zu kategorialen Daten konvertiert.
<ul style="list-style-type: none"> • Die Tests sind angesichts der Ziele, Design und Art der Daten geeignet. 	<p>Ja: “Der kumulative Anteil der Patienten, die eine antihypertensive Therapie über die neun Monate nach den “Index“-Daten abbrachen, wurden nach der Kaplan-Meier Methode geschätzt. Der Log-Ranktest wurde verwendet, um die Patientenkategorien gemäß ihrer initialen antihypertensiven Behandlung zu vergleichen. Die proportionale Hazard Regression nach Cox wurde verwendet, um die Hazard Ratio des Behandlungsabbruchs zu schätzen (und um das 95%-ige Konfidenzintervall, KI, zu berechnen). Die Hazard Ratio wurde jeweils angepasst auf Alter, Geschlecht und die begleitende Einnahme von nicht-antihypertensiven Medikamenten und, für die CSD-Kohorte, das Vorhandensein von chronischen Begleiterkrankungen, Schweregrad der Hypertonie, BMI, Rauchgewohnheiten und auf zwei Schwere-Grade der chronischen Erkrankung. Ein Schweregrad basierte auf der Verwendung (und damit der Notwendigkeit) von Begleitmedikation und der andere auf Komorbiditäten. Für alle getesteten Hypothesen wurden zweiseitige <i>P</i>-Werte unter 0,05 als signifikant erachtet.”</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Angemessene Anpassungen für Mehrfachvergleiche wurden durchgeführt. 	Nicht zutreffend

• Angemessene Anpassungen der Analysen wurden vorgenommen, wenn die Daten nicht normalverteilt waren.	Nein
• Berechnungen zu Power und / oder Stichprobengröße sind angegeben und angemessen.	Nein
• Es gab den Versuch, Verzerrungen der Auswahl zu kontrollieren. (z. B. Propensity Scoring).	Nein
• Wenn der Forscher eine Zuordnung zwischen Compliance oder Persistenz und einer weiteren Variablen auswertete, versuchte der Forscher weitere Variablen zu steuern, welche die Zuordnung hätten durcheinanderbringen können.	Nicht zutreffend
Präsentation und Diskussion der Untersuchungsergebnisse	
Ergebnisse	
• Die Verteilung der Compliance- oder Persistenz-Variablen wird vorgestellt.	Nein
• Test-Statistiken und Konfidenzintervalle werden zusätzlich zu P-Werten adäquat wiedergegeben.	Ja, siehe Abbildung 2.
• Die Anzahl Studienteilnehmer wird in Tabellen und Diagramme eindeutig dargestellt.	Ja, siehe Tabelle 2.
• Diagramme wurden mit geeignetem Maßstab erstellt.	Ja.
Diskussion / Schlussfolgerung	
• Auf Einschränkungen wird angemessen hingewiesen und die Auswirkungen der Einschränkungen werden diskutiert.	Nein
Der Einfluss der Entscheidung, Werte beizubehalten oder zu deckeln, wird diskutiert.	Nicht zutreffend
Einschränkungen bei Power und Stichprobengröße werden angesprochen.	Nein
• Die Ergebnisse dieser Studie werden im Kontext zum vorhandenen Wissen über die Studienteilnehmer eingestuft. Entsprechende Vergleiche der aktuellen Ergebnisse zu solchen ähnlicher Studien werden durchgeführt.	Ja. „Vorhergehende Ergebnisse aus der gleichen Datenbank bestätigend, zeigten die Einwohner der Lombardei, denen eine antihypertensive Medikation verschrieben wurde, während des neun-monatigen Follow-Ups eine hohe Abbruchrate. [...] Dies wurde durch aktuelle Studien unterstützt, die eine bessere Adhärenz bzgl. des Behandlungsregimes bei Patienten zeigten, die eine Behandlung mit zwei Medikamenten in einer einzigen Tablette begonnen haben, gegenüber deren separater Gabe.“
• Die Ergebnisse und Schlussfolgerungen beziehen sich auf die Ziele der Studie.	Ja: „Der Beginn der Behandlung mit einer Kombination von zwei Medikamenten ist mit einem geringeren Risiko eines Behandlungsabbruchs verbunden.“
Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte	Ja, siehe Danksagungen.
• Potenzielle Interessenkonflikte werden ausgeschlossen.	

Dezii CM. A Retrospective Study of Persistence With Single-Pill Combination Therapy vs. Concurrent Two-Pill Therapy in Patients with Hypertension. *Manag. Care* 2000; 9 (9 Suppl.): 2-6.

Titel / Zusammenfassung	
<ul style="list-style-type: none"> • Der Titel beschreibt und spiegelt das Ziel der Studie wider. 	Ja: "Eine retrospektive Studie über die Persistenz einer Kombinationspräparat-Therapie versus einer Therapie mit zwei Tabletten bei Patienten mit Hypertonie"
<ul style="list-style-type: none"> • Die Zusammenfassung ist eine kurze, präzise Beschreibung und dem Fachzeitschriften-Standard angemessen. 	Ja. Die Zusammenfassung ist eine Kurzfassung des Zusammenhangs, der Methoden, der Ergebnisse und der Schlussfolgerungen der Studie.
<ul style="list-style-type: none"> • Die Zusammenfassung ist in einem strukturierten Format (passend zur Fachzeitschrift) abgefasst und enthält mindestens: Ziele; Methoden; Ergebnisse; Schlussfolgerungen. 	Ja. Die Zusammenfassung ist wie auf der linken Seite angegeben strukturiert und legt den Zusammenhang (Zielsetzung), die verwendeten Methoden, die Ergebnisse und die Schlussfolgerungen dar. Die Hauptbefunde werden numerisch aufgelistet.
<ul style="list-style-type: none"> • Die Zusammenfassung spiegelt ohne Abweichungen den genauen Inhalt der Studie wider. 	Ja: Es gibt keine Diskrepanzen zwischen der Zusammenfassung und dem Haupt-Manuskript.
Einführung	
<ul style="list-style-type: none"> • Der/die Autor(en) überprüfte(n) vernehmlich die einschlägige Literatur bezüglich des adressierten Themas. Entsprechende klinische Literatur; Entsprechende Literatur zu Compliance und Persistenz; Entsprechende Literatur zur Gesundheitsökonomie; Weitere _____ (bitte angeben). 	Nein, nur zwei Artikel werden in der Einführung zitiert.
<ul style="list-style-type: none"> • Das Ziel der Studie ist deutlich ausgeführt. 	Ja: "Das Ziel der Studie war es, die Daten des pharmazeutischen Nutzens retrospektiv hinsichtlich der Persistenz einer blutdrucksenkenden Therapie, die aus einer Kombinationspräparat-Therapie versus einer Therapie mit zwei Tabletten bestand, auszuwerten."
Ziele und Definitionen	
<ul style="list-style-type: none"> • Die Ziele der Studie sind eindeutig definiert und können leicht als eines der folgenden identifiziert werden: explorativ; deskriptiv; analytisch. 	Ja. Das Ziel der Studie wurde klar definiert und als „deskriptiv“ bezeichnet.
<ul style="list-style-type: none"> • Es gibt eine detaillierte Definition der Variablen zu Compliance und Persistenz, basierend auf einer veröffentlichten und akzeptierten Definition. 	Ja. Die Variable Persistenz ist explizit wie folgt definiert: "Patienten wurden als nicht therapietreu bezeichnet, wenn sie es versäumten, innerhalb der dreifachen Anzahl der Tage, die von jedem Rezept abgedeckt wurden, das Rezept zu erneuern."
<ul style="list-style-type: none"> • Compliance oder Persistenz ist das primäre "Ergebnis" von Interesse oder 	Ja (mit Einschränkungen). Persistenz war das einzige Ergebnis dieser Studie.
<ul style="list-style-type: none"> • Compliance oder Persistenz wird als erklärende oder Kontroll-Variable eingesetzt, um die Varianz eines 	Nicht zutreffend

weiteren Ergebnisses zu erklären.	
Design und Methoden	
Design	
• Das Design ist eindeutig angegeben.	Ja. Es handelt sich um eine retrospektive Datenanalyse.
• Das Design passt zu den Zielen.	Ja. Das Design passt zu den Zielen.
Datenquellen	
• Alle Datenquellen sind angemessen beschrieben.	Ja: "Von der Datenbank eines nationalen, kommerziellen Pharmacy Benefit Managements mit 4,8 Millionen Mitgliedern waren retrospektive Daten über Patienten erhältlich, die zwischen dem zweiten Quartal 1995 bis einschließlich zum vierten Quartal 1999 bestimmte blutdrucksenkende Mittel erhielten."
• Der Zeitrahmen für die Daten ist eindeutig angegeben.	Ja: "... zwischen dem zweiten Quartal 1995 bis einschließlich zum vierten Quartal 1999."
• Die Methoden zur Zusammenstellung der Population sind gut beschrieben.	Ja: "Es wurde versucht, die Analyse auf Patienten, die gemäß den Pharmacy Benefit Management-Akten medikamentennaiv gegenüber bestimmten Wirkstoffen waren (z. B. Lisinopril, Enalapril/HCTZ), zu beschränken und dann die Apothekenakten sechs Monate zurückzuverfolgen; wenn keine blutdrucksenkenden Wirkstoffe gefunden wurden, wurde angenommen, dass die Patienten medikamentennaiv waren. Das Datum des Verzeichnisses war das Datum, an dem der Patient das erste Rezept für Blutdrucksenker verschrieben bekam. Patienten wurden für ein Jahr nach dem ersten Rezept nachverfolgt. Kontinuierliche Eignung wurde durch jegliche Inanspruchnahme über ein Jahr hinaus nachgewiesen."
• Die Daten wurden angemessen „bereinigt“ (d.h., fehlerhafte Daten wurden berichtigt oder entfernt)	Nein
• Es gibt Belege für die Zuverlässigkeit / Richtigkeit der Daten.	Ja: "Von der Datenbank eines nationalen, kommerziellen Pharmacy Benefit Managements mit 4,8 Millionen Mitgliedern waren retrospektive Daten erhältlich."
Ein- und Ausschlusskriterien	
• Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie sind eindeutig ausgeführt.	Ja: "Patienten, die bestimmte blutdrucksenkende Medikamente erhielten."
• Die Begründung für diese Kriterien wird dargelegt.	Nicht zutreffend. Die Kriterien resultieren aus der untersuchten Indikation, aus den Interventionen, aus dem Design und aus den Ergebnissen.
• Die Methode, mit der die Forscher Studienteilnehmer auf Erfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien überprüften, ist angegeben und angemessen.	Nein
Im Verlauf der Studie wurde kontinuierlich die Eignung bezüglich der Medikamentenerstattung überprüft.	Ja. "Kontinuierliche Eignung wurde durch jegliche Inanspruchnahme über ein Jahr hinaus nachgewiesen."
• Es lagen genügend Patientendaten vor, um eine gültige Schätzung der Compliance durchführen zu können.	Ja: "Patienten wurden ein Jahr lang nach dem ersten Rezept nachverfolgt."
• Für Studien mit Patienten, die neu auf ein Medikations-Schema eingestellt wurden, gab es eine Auswertung von	Ja: "Es wurde versucht, die Analyse auf Patienten, die gemäß den Pharmacy Benefit Management-

Daten aus einem ausreichend langen Zeitraum vor Einschluss, um sicherzustellen, dass die Patienten tatsächlich medikamentennaiv waren.	Akten medikamentennaiv gegenüber bestimmten Wirkstoffen waren (z. B. Lisinopril, Enalapril/HCTZ), zu beschränken und dann die Apothekenakten sechs Monate zurückzuverfolgen; wenn keine blutdrucksenkenden Wirkstoffe gefunden wurden, wurde angenommen, dass die Patienten medikamentennaiv waren.“
• Die Dauer des Studienzeitraums ist den Zielen der Studie angemessen.	Ja. 12 Monate scheinen eine angemessene Dauer zu sein, um Persistenz zu messen.
• Es gibt Belege bezüglich der Einhaltung des Datenschutzes.	Ja: ”Von der Datenbank eines nationalen, kommerziellen Pharmacy Benefit Managements mit 4,8 Millionen Mitgliedern waren retrospektive Daten erhältlich.“
• Das Matching, falls für das Studiendesign geeignet, ist gut beschrieben. Matching-Strategien minimieren das Verzerrungspotential; zur Kontrolle der Auswahl-Verzerrung wurden Propensity Scores eingesetzt.	Nein
Bestimmung der Compliance	
• Die Methoden zur Berechnung der Compliance- oder Persistenz-Variablen werden eindeutig beschrieben.	Ja: Persistenz: ”Patienten wurden als nicht therapietreu bezeichnet, wenn sie es versäumten, innerhalb der dreifachen Anzahl der Tage, die von jedem Rezept abgedeckt wurden, das Rezept zu erneuern. D. h., ein Patient, der ein 30-Tage-Rezept einlöste, hatte 90 Tage Zeit (3 x 30), um ein Wiederholungsrezept einzulösen, bevor er als nicht therapietreu eingestuft wurde. Es durfte kein Versäumnis in den darauffolgenden Monaten geben; Patienten wurden als nicht therapietreu eingestuft, wenn jeweils drei Wiederholungsrezepte nicht eingelöst wurden. Einlösen von Rezepten über den Versandhandel war ausgeschlossen.“
• Die Bestimmung entspricht der zuvor beschriebenen Definition. Deuten die Ziele darauf hin, dass in der Studie die Compliance bestimmt werden soll, aber tatsächlich die Persistenz erfasst wird?	Ja. Persistenz wurde als Zielsetzung definiert und wurde anhand der verfügbaren Daten berechnet und analysiert.
• Zur Berechnung der Compliance werden Standardmethoden verwendet. Kontinuierliche Messung der Medikations-Verfügbarkeit / des Medikationsverfügbarkeitsverhältnisses (MPR). Die Forscher erklärten, wie sie Werte größer 1 behandelten.	Nicht zutreffend
• Wurden die Werte beibehalten oder in 1 konvertiert? Lücken-Methoden (kontinuierliche Messung der Medikations-Lücken). Die Forscher erklärten, wie sie negative Lücken-Werte behandelten.	Nicht zutreffend
• Wurden die Werte beibehalten oder in 0 konvertiert (keine Lücke)? Anteil der erfassten Tage.	Nicht zutreffend
Standardmethoden zur Berechnung der Persistenz • Wenn eine atypische Methode zur Berechnung der Compliance verwendet wurde, ist die Begründung / Formel für die neue Methode angegeben.	Ja: ”Patienten wurden als nicht therapietreu bezeichnet, wenn sie es versäumten, innerhalb der dreifachen Anzahl der Tage, die von jedem Rezept abgedeckt wurden, das Rezept zu erneuern.“

	Es werden Kurven hinsichtlich der Therapietreue präsentiert.
• Die Forscher gaben eine sachgemäße Erklärung dafür, wie mit (Daten von) Patienten, die Medikamente innerhalb oder zwischen den therapeutische Klassen wechselten, umgegangen wurde.	Nein, siehe Beschränkungen.
• Wenn mehrere Medikationen innerhalb einer einzigen Bewertung von Compliance oder Persistenz berücksichtigt wurden, stellten die Forscher eine Begründung und / oder eine Formel für diese Variable bereit. Es wurde der Durchschnitt der MPR / Lücke über verschiedene Medikationen verwendet.	Nicht zutreffend
Analyse zur Kontrolle des Einflusses darauf, wie viele Medikamente in einer Variablen kombiniert wurden. Wurde eine weitere Variable generiert, um anzuzeigen, ob die Patienten ein oder mehrere Medikamente zur Diabetes-Behandlung erhielten? Gibt es ein logisches Argument für die Kombination der MPRs? Es könnte angemessener sein, die MPRs für Medikamente, die den gleichen Zustand behandeln, zu kombinieren (z.B. Kombination des MPR für zwei Diabetes-Medikamente), als Kombinationen der MPRs für Medikamente zur Behandlung verschiedener Indikationen.	Nicht zutreffend
Statistische Analysen	
Im Allgemeinen wird die Verwendung kontinuierlicher Daten zur Messung von Compliance und Persistenz unterstützt.	
• Wenn kontinuierliche Daten in kategorische Daten konvertiert wurden, sollten die Gründe für die Auswahl der Schnittpunkte angegeben sein und mit den bestehenden Nachweisen der Compliance für die ausgewählte Population (z. B. Schnitt-Punkt von 95 % am günstigsten für antiretrovirale Medikamente, aber 80 % für Hypertonie) übereinstimmen.	Nicht zutreffend. Daten über die Therapietreue wurden nicht in kategorische Daten konvertiert.
• Die Tests sind angesichts der Ziele, Design und Art der Daten geeignet.	Nein: Es wurden keine Tests angewendet, es wurden nur Prozente berechnet.
• Angemessene Anpassungen für Mehrfachvergleiche wurden durchgeführt.	Nicht zutreffend
• Angemessene Anpassungen der Analysen wurden vorgenommen, wenn die Daten nicht normalverteilt waren.	Nein
• Berechnungen zu Power und / oder Stichprobengröße sind angegeben und gemessen.	Nein
• Es gab den Versuch, Verzerrungen der Auswahl zu kontrollieren. (z. B. Propensity Scoring).	Nein
• Wenn der Forscher eine Zuordnung zwischen Compliance oder Persistenz und einer weiteren Variablen auswertete, versuchte der Forscher weitere Variablen zu steuern, welche die Zuordnung hätten durcheinanderbringen können.	Nicht zutreffend
Präsentation und Diskussion der Untersuchungsergebnisse	

Ergebnisse	
• Die Verteilung der Compliance- oder Persistenz-Variablen wird vorgestellt.	Nein
• Test-Statistiken und Konfidenzintervalle werden zusätzlich zu P-Werten adäquat wiedergegeben.	Nein
• Die Anzahl der Studienteilnehmer wird in Tabellen und Diagrammen eindeutig dargestellt.	Ja, siehe Graphiken
• Diagramme wurden mit geeignetem Maßstab erstellt.	Ja.
Diskussion / Schlussfolgerung	
• Auf Einschränkungen wird angemessen hingewiesen und die Auswirkungen der Einschränkungen werden diskutiert.	Ja: "Unsere Studie zog keine Therapiewechsel in Betracht. D. h., Patienten, die ihre Therapie veränderten, indem sie zu einem anderen ACE-Inhibitor wechselten oder, wahrscheinlicher, zu einer anderen Wirkstoffklasse blutdrucksenkender Medikamente, wären durch unsere Analyse nicht erfasst worden. [...]Eine weitere Einschränkung unserer Studie ist, dass sie auf eine Datenbank eines nationalen, kommerziellen Pharmacy Benefit Managements beschränkt ist, die nicht mit Patientenakten und klinischen Maßnahmen verknüpft ist."
Der Einfluss der Entscheidung, Werte beizubehalten oder zu deckeln, wird diskutiert.	Nicht zutreffend
Einschränkungen bei Power und Stichprobengröße werden angesprochen.	Nein
• Die Ergebnisse dieser Studie werden im Kontext zum vorhandenen Wissen über die Studienteilnehmer eingestuft. Entsprechende Vergleiche der aktuellen Ergebnisse zu solchen ähnlicher Studien werden durchgeführt.	Nein, nur zwei andere Studien werden zitiert.
• Die Ergebnisse und Schlussfolgerungen beziehen sich auf die Ziele der Studie.	Ja: "Die Vereinfachung eines Medikationsregimes, indem ein Kombinationspräparat für die Therapie von Bluthochdruck verwendet wird, resultiert in signifikanten Anstiegen der Therapietreue mit der beschriebenen Therapie."
Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte • Potenzielle Interessenkonflikte werden ausgeschlossen.	Nein

Dickson M, Plauschinat CA. Compliance with Antihypertensive Therapy in the Elderly. Am J Cardiovasc Drugs 2008; 8 (1): 45-50.

Titel / Zusammenfassung	
• Der Titel beschreibt und spiegelt das Ziel der Studie wider.	Ja: " Compliance älterer Patienten bei blutdrucksenkender Therapie - Ein Vergleich einer feststehenden Kombination von Amlodipin/Benazepril versus einer Komponenten-basierten freien Kombinationstherapie"
• Die Zusammenfassung ist eine kurze, präzise Beschreibung und dem Fachzeitschriften-Standard angemessen.	Ja. Der Abstract ist eine kurze Zusammenfassung des Hintergrundes, der Ziele, der Methoden, der Resultate und der Schlussfolgerung der Studie.

<ul style="list-style-type: none"> Die Zusammenfassung ist in einem strukturierten Format (passend zur Fachzeitschrift) abgefasst und enthält mindestens: Ziele; Methoden; Ergebnisse; Schlussfolgerungen. 	<p>Ja. Der Abstract ist wie links beschrieben aufgebaut und beschreibt den Hintergrund, die Ziele die verwendeten Methoden, die Resultate und die Schlussfolgerung. Die Hauptresultate sind numerisch aufgeführt.</p>
<ul style="list-style-type: none"> Die Zusammenfassung spiegelt ohne Abweichungen den genauen Inhalt der Studie wider. 	<p>Ja: Es gibt keine Diskrepanzen zwischen dem Abstract und der Vorlage.</p>
Einführung	
<ul style="list-style-type: none"> Der/die Autor(en) überprüfte(n) vernehmlich die einschlägige Literatur bezüglich des adressierten Themas. Entsprechende klinische Literatur; Entsprechende Literatur zu Compliance und Persistenz; Entsprechenden Literatur zur Gesundheitsökonomie; Weitere _____ (bitte angeben). 	<p>Ja. Literatur, die hinsichtlich klinischer, epidemiologischer, wirtschaftlicher und die Persistenz betreffender Daten relevant war und die zwischen 1994 und 2006 veröffentlicht wurde, wurde in die Einleitung aufgenommen.</p>
<ul style="list-style-type: none"> Das Ziel der Studie ist deutlich ausgeführt. 	<p>Ja: „Die Ziele dieser Studie waren, die Raten der Compliance und die Gesamtkosten der Versorgung älterer, vom Medicaid versorgte Patienten zu bestimmen. Diese Patienten wurden mit einer feststehenden Kombination von Amlodipinbesilat und Benazepril HCl gegen einen Dihydropyridin-Kalziumkanalblocker (DHP-CCA) und ACE-Inhibitoren, die sie als einzelne Medikamente verschrieben bekamen, behandelt.“</p>
Ziele und Definitionen	
<ul style="list-style-type: none"> Die Ziele der Studie sind eindeutig definiert und können leicht als eines der folgenden identifiziert werden: explorativ; deskriptiv; analytisch. 	<p>Ja. Das Ziel der Studie war klar dargelegt und war deskriptiv.</p>
<ul style="list-style-type: none"> Es gibt eine detaillierte Definition der Variablen zu Compliance und Persistenz, basierend auf einer veröffentlichten und akzeptierten Definition. 	<p>Ja: “Die Zielvariablen beinhalteten Compliance und die durchschnittlichen Gesamtkosten der Versorgung für die beiden Gruppen. Das Medikationsverfügbarkeitsverhältnis (MPR) wurde verwendet, um die Compliance zu messen. Dieses ist definiert als der Prozentsatz an Zeit, gemessen in Tagen, die ein Patient während der einjährigen Follow-up-Periode die Studienmedikation zur Verfügung hatte (die letzte Rezepteinlösung ausgenommen). Die Anzahl der Krankenhaustage wurde vom Zähler und Nenner abgezogen. Das Medikationsverfügbarkeitsverhältnis ist eine von mehreren gebräuchlichen Messgrößen um die Medikations-Adhärenz zu messen. Es wurde in dieser Studie verwendet, da es die typischste der Messgrößen zur Adhärenz darstellt (Sclar et al., 1991; Steiner et al., 1997).”</p>
<ul style="list-style-type: none"> Compliance oder Persistenz ist das primäre "Ergebnis" von Interesse oder 	<p>Ja (mit Einschränkungen): “ Die Zielvariablen beinhalteten die Compliance und die</p>

	durchschnittlichen Gesamtkosten zur Versorgung beider Gruppen.“
• Compliance oder Persistenz wird als erklärende oder Kontroll-Variable eingesetzt, um die Varianz eines weiteren Ergebnisses zu erklären.	Nicht zutreffend
Design und Methoden	
Design	
• Das Design ist eindeutig angegeben.	Ja: “Dies war eine longitudinale, retrospektive Kohorten-Studie unter Verwendung von Daten von South Carolina Medicaid für den Zeitraum 1997-2002.“
• Das Design passt zu den Zielen.	Ja. Das Design passt zu den Zielen.
Datenquellen	
• Alle Datenquellen sind angemessen beschrieben.	Ja: “Die Anzahl der Versorgungsempfänger von Medicaid variierte jährlich und monatlich, aber im Allgemeinen lag der Durchschnitt bei 700.000 Versorgungsempfängern von Medicaid während der gesamten Studienperiode. Bedarfsansprüche für die Studie beinhalteten ambulante Versorgung, Versorgung im Krankenhaus, Medikationsverschreibungen und „crossover“-Kosten von Medicare.“
• Der Zeitrahmen für die Daten ist eindeutig angegeben.	Ja: “[...]verwendeten die Daten von South Carolina Medicaid für den Zeitraum 1997-2002.“
• Die Methoden zur Zusammenstellung der Population sind gut beschrieben.	Ja: “Obwohl Patienten Ansprüche über ein Jahr hinausgehend gehabt haben dürften, wurde jeder Patient nur einmal in die Studie eingeschlossen und für zwölf Monate (die Follow-Up-Periode) ab dem Zeitpunkt der ersten Verschreibung der Studienmedikation (das Index-Datum) nachverfolgt. Verschreibungen durften für eine Menge an Medikation ausreichend für bis zu drei Monaten gemacht werden.“ Zusätzlich war die Definition der zwei Kohorten klar umrissen, ebenso wie die betroffenen Medikationskombinationen mit den geforderten Startdaten der Einnahme.
• Die Daten wurden angemessen bereinigt (d.h., fehlerhafte Daten wurden berichtigt oder entfernt)	Nein
• Es gibt Belege für die Zuverlässigkeit / Richtigkeit der Daten.	Ja: “Medicaid ist ein Programm, das föderalstaatlich gemeinsam gegründet wurde, um Gesundheitsdienste denen zur Verfügung zu stellen, die einen Bedürftigkeitsnachweis vorweisen können. Die gesamte Palette an Gesundheitsdienstleistungen ist weitgehend durch Anbieter aus dem privaten Sektor eingeschlossen, die Zahlungsforderungen übermitteln. Medicaid-Patienten können wegen moderaten Zuzahlung gefragt werden (aber sie müssen keine Eigenleistungen erbringen), aber sie zahlen nicht für die Dienstleistungen und fordern dann eine Rückerstattung.“

Ein- und Ausschlusskriterien	
<ul style="list-style-type: none"> Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie sind eindeutig ausgeführt. 	<p>Ja: "Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, wenn sie mindestens 65 Jahre alt waren, aber <100 Jahre am Index-Datum, mindestens zwei Rezepte für die Studienmedikamente in einem der ausgewählten Jahre (1997-2001) erhalten haben und durchgehend für zwölf Monate nach dem Index-Datum bei Medicaid teilnahmeberechtigt waren. Patienten wurden ausgeschlossen, wenn sie >180 Tage im Krankenhaus verbrachten, <30 Tage mit Studienmedikation versorgt waren oder Ansprüche auf ein Pflegeheim während der zwölfmonatigen Follow-Up-Periode hatten."</p>
<ul style="list-style-type: none"> Die Begründung für diese Kriterien wird dargelegt. 	<p>Nicht zutreffend. Die Kriterien resultieren von der betrachteten Indikation, den Interventionen, dem Design und den Zielen.</p>
<ul style="list-style-type: none"> Die Methode, mit der die Forscher Studienteilnehmer auf Erfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien überprüfen, ist angegeben und angemessen. 	<p>Nein</p>
<p>Im Verlauf der Studie wurde kontinuierlich die Eignung bezüglich der Medikamentenerstattung überprüft.</p>	<p>Ja, siehe Einschlusskriterien.</p>
<ul style="list-style-type: none"> Es lagen genügend Patientendaten vor, um eine gültige Schätzung der Compliance durchführen zu können. 	<p>Ja: die Follow-Up-Periode von zwölf Monaten.</p>
<ul style="list-style-type: none"> Für Studien mit Patienten, die neu auf ein Medikations-Schema eingestellt wurden, gab es eine Auswertung von Daten aus einem ausreichend langen Zeitraum vor Einschluss, um sicherzustellen, dass die Patienten tatsächlich medikamentennaiv waren. 	<p>Nicht zutreffend</p>
<ul style="list-style-type: none"> Die Dauer des Studienzeitraums ist den Zielen der Studie angemessen. 	<p>Ja. Zwölf Monate scheinen eine angemessene Dauer, um die Compliance zu messen.</p>
<ul style="list-style-type: none"> Es gibt Belege bezüglich der Einhaltung des Datenschutzes. 	<p>Ja: " Alle Personenkenneichen wurden vor der Datenanalyse entfernt, um die Diskretion der Studienteilnehmer im Einklang mit dem „Health Insurance Portability and Accountability Act“ (HIPAA) zu wahren."</p>
<ul style="list-style-type: none"> Das Matching, falls für das Studiendesign geeignet, ist gut beschrieben. <p>Matching-Strategien minimieren das Verzerrungspotential; zur Kontrolle der Auswahl-Verzerrung wurden Propensity Scores eingesetzt.</p>	<p>Ja. Die Definition der beiden Kohorten war klar definiert.</p> <p>Ein empirisches Matching-Verfahren (Propensity score) wurde verwendet: „Eine logistische Regression, die Daten aus der Vor-Index-Periode verwendete (die Einjahresperiode vor dem Index-Datum), wurde benutzt, um den Propensity Score für jeden Patienten zu berechnen, um damit Verzerrungen und Störfaktoren bei der Auswahl zu kontrollieren. Dies geschah, um potentielle Verzerrungen bei der Auswahl zu minimieren, die aus der nichtrandomisierten Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsgruppen resultierten und um die Unterschiede in der früheren Verwendung blutdrucksenkender Therapie zu erfassen. Die im Propensity-Score verwendeten Variablen beinhalteten patientendemographische Charakteristika (Alter, Geschlecht, Rasse, Wohngegend – ländlich versus städtisch), die Auswertung chronischer Krankheiten, die als ein</p>

	Maß für Komorbidität verwendet wurde, um einen Hinweis auf die gesamte medizinische Verfassung des Patienten zu erhalten; wie Prozentsatz der ambulanten Visiten bei Spezialisten zur Diagnose von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, die durchschnittliche Gesamtzahl an Verschreibungen pro Monat, durchschnittlicher Gesamtkostenaufwand für Gesundheitsfürsorge pro Monat, durchschnittlicher monatlicher Kostenaufwand für jede Art von Verschreibung, durchschnittlicher monatlicher Kostenaufwand für andere kardiovaskuläre Medikamente und durchschnittlicher monatlicher Kostenaufwand für feststehende Kombinationen und für frei kombinierbare Studienmedikamenten.“
Bestimmung der Compliance	
• Die Methoden zur Berechnung der Compliance- oder Persistenz-Variablen werden eindeutig beschrieben.	Ja: Compliance: “Das Medikationsverfügbarkeitsverhältnis wurde verwendet, um die Compliance zu messen. Dieses ist definiert als der Prozentsatz an Zeit, gemessen in Tagen, die ein Patient während der einjährigen Follow-Up-Periode die Studienmedikation zur Verfügung hatte (die letzte Rezepteinlösung ausgenommen). Die Anzahl an Krankenhaustagen wurden vom Zähler und dem Nenner abgezogen.“
• Die Bestimmung entspricht der zuvor beschriebenen Definition. Deuten die Ziele darauf hin, dass in der Studie die Compliance bestimmt werden soll, aber tatsächlich die Persistenz erfasst wird?	Ja. Compliance wurde als Ziel definiert und wurde mit den zur Verfügung stehenden Daten berechnet und analysiert.
• Zur Berechnung der Compliance werden Standardmethoden verwendet. Kontinuierliche Messung der Medikations-Verfügbarkeit / Medikationsverfügbarkeitsverhältnis (MPR). Die Forscher erklärten, wie sie Werte größer 1 behandelten.	Ja, Medikationsverfügbarkeitsverhältnis. Wie mit den Werten größer 1 umgegangen wurde, wurde nicht erwähnt.
• Wurden die Werte beibehalten oder in 1 konvertiert? Lücken-Methoden (kontinuierliche Messung der Medikations-Lücken). Die Forscher erklärten, wie sie negative Lücken-Werte behandelten.	Nein
• Wurden die Werte beibehalten oder in 0 konvertiert (keine Lücke)? Anteil der erfassten Tage.	Nein
Standardmethoden zur Berechnung der Persistenz • Wenn eine atypische Methode zur Berechnung der Compliance verwendet wurde, ist die Begründung / Formel für die neue Methode angegeben.	Nicht zutreffend
• Die Forscher gaben eine sachgemäße Erklärung dafür, wie mit (Daten von) Patienten, die Medikamente innerhalb oder zwischen den therapeutische Klassen wechselten, umgegangen wurde.	Nicht zutreffend
• Wenn mehrere Medikationen innerhalb einer einzigen Bewertung von Compliance oder Persistenz	Nicht zutreffend

berücksichtigt wurden, stellten die Forscher eine Begründung und / oder eine Formel für diese Variable bereit. Es wurde der Durchschnitt der MPR / Lücke über verschiedene Medikationen verwendet.	
Analyse zur Kontrolle des Einflusses darauf, wie viele Medikamente in einer Variablen kombiniert wurden. Wurde eine weitere Variable generiert, um anzuzeigen, ob die Patienten ein oder mehrere Medikamente zur Diabetes-Behandlung erhielten? Gibt es ein logisches Argument für die Kombination der MPRs? Es könnte angemessener sein die MPRs für Medikamente, die den gleichen Zustand behandeln, zu kombinieren (z.B. Kombination des MPR für zwei Diabetes-Medikamente), als Kombinationen der MPRs für Medikamente zur Behandlung verschiedener Indikationen.	Nicht zutreffend
Statistische Analysen	
Im Allgemeinen wird die Verwendung kontinuierlicher Daten zur Messung von Compliance und Persistenz unterstützt.	
• Wenn kontinuierliche Daten in kategorische Daten konvertiert wurden, sollten die Gründe für die Auswahl der Schnittpunkte angegeben sein und mit den bestehenden Nachweisen der Compliance für die ausgewählte Population (z. B. Schnitt-Punkt von 95 % am günstigsten für antiretrovirale Medikamente, aber 80 % für Hypertonie) übereinstimmen.	Nicht zutreffend. Daten über die Compliance wurden nicht in kategoriale Daten konvertiert.
• Die Tests sind angesichts der Ziele, Design und Art der Daten geeignet.	Ja: “ Daten auf Patientenebene wurden zur Berechnung des Medikationsverfügbarkeitsverhältnisses verwendet; ein zweiseitiger t-Test wurde angewandt, um die Compliance-Raten zwischen den beiden Behandlungsgruppen zu vergleichen. Es wurden multivariate Analysen durchgeführt, um den Zusammenhang zwischen Compliance und den gesamten Gesundheitsfürsorgekosten der zwölfmonatigen Follow-Up-Periode (Messdiagramm der gesamten Gesundheitsfürsorgekosten) zu untersuchen. Diese wurden kontrolliert für das Studienjahr des Einschlusses, das Medikationsverfügbarkeitsverhältnis, die Auswertung chronischer Krankheiten (CDS), Rasse, Geschlecht und Studiengruppe (feststehende Kombination versus freie Kombination). Für das gesamte Datenmanagement und die statistischen Analysen wurde SAS, Version 8.2 (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA) verwendet.”
• Angemessene Anpassungen für Mehrfachvergleiche wurden durchgeführt.	Nicht zutreffend
• Angemessene Anpassungen der Analysen wurden vorgenommen, wenn die Daten nicht normalverteilt waren.	Nein
• Berechnungen zu Power und / oder Stichprobengröße	Nein

sind angegeben und angemessen.	
• Es gab den Versuch, Verzerrungen der Auswahl zu kontrollieren. (z. B. Propensity Scoring).	Ja, Propensity Scoring wie oben beschrieben.
• Wenn der Forscher eine Zuordnung zwischen Compliance oder Persistenz und einer weiteren Variablen auswertete, versuchte der Forscher weitere Variablen zu steuern, welche die Zuordnung hätten durcheinanderbringen können.	Nicht zutreffend
Präsentation und Diskussion der Untersuchungsergebnisse	
Ergebnisse	
• Die Verteilung der Compliance- oder Persistenz-Variablen wird vorgestellt.	Nein
• Test-Statistiken und Konfidenzintervalle werden zusätzlich zu P-Werten adäquat wiedergegeben.	Ja, siehe Tabelle 3 (keine Konfidenzintervalle).
• Die Anzahl der Studienteilnehmer wird in Tabellen und Diagrammen eindeutig dargestellt.	Ja, siehe alle Tabellen.
• Diagramme wurden mit geeignetem Maßstab erstellt.	Ja.
Diskussion / Schlussfolgerung	
• Auf Einschränkungen wird angemessen hingewiesen und die Auswirkungen der Einschränkungen werden diskutiert.	Ja: “Die Studie unterliegt mehreren Beschränkungen. Es gibt Potential für Verzerrungen bei der Auswahl aufgrund der Tatsache, dass es sich um ein retrospektives, nicht-randomisiertes Studiendesign handelte. Jedoch wurden Propensity-Scores und Kovariaten, die theoretisch mit Ergebnissen von Interesse in Verbindung gebracht werden, verwendet um potentielle Störfaktoren zu kontrollieren. Da eine Medicaid-Population als Datenquelle benutzt wurde, eröffnete dies Vorteile hinsichtlich der Vollständigkeit der Informationen und des stabilen Einschlusses, aber sie schränkt die Übertragung der Resultate auf die Gesamtpopulation ein. In dieser Analyse war die Population vorwiegend afroamerikanisch und weiblich. Die Studie schloss auch Patienten mit längeren Krankenhausaufenthalten oder Pflegeheimaufenthalten aus und könnte somit nicht für alle älteren Patienten repräsentativ sein. Schlussendlich basierte die Untersuchung der Compliance auf den Verschreibungsunterlagen und es gab keine Bestätigung weder dafür, dass die Studienmedikamente genommen wurden, noch gab es eine Dokumentation klinischer Ergebnisse.“
Der Einfluss der Entscheidung, Werte beizubehalten oder zu deckeln, wird diskutiert.	Nicht zutreffend
Einschränkungen bei Power und Stichprobengröße werden angesprochen.	Nein
• Die Ergebnisse dieser Studie werden im Kontext zum vorhandenen Wissen über die Studienteilnehmer eingestuft.	Ja. “ Diese Ergebnisse sind mit denen in einer größeren Studie der South Carolina Medicaid Population konsistent, die alle Patienten ≥ 18

Entsprechende Vergleiche der aktuellen Ergebnisse zu solchen ähnlicher Studien werden durchgeführt.	einschloss.“
• Die Ergebnisse und Schlussfolgerungen beziehen sich auf die Ziele der Studie.	Ja: “Diese Analyse zeigt, dass ältere Medicaid-Patienten, die eine feststehende Kombination von Amlodipinbesilat/Benazepril erhielten, signifikant besser compliant waren mit der blutdrucksenkenden Therapie und dem Gesundheitswesen niedrigere Gesamtkosten über einen Zeitraum von einem Jahr verursachten als Patienten, die eine freie Kombination von Dihydropyridin Kalziumkanalblockern (DHP-CCA) und einem ACE-Inhibitor als einzelne Komponenten verschrieben bekamen. Bestrebungen die Compliance zu verbessern, wurden auf ältere Patienten angepasst. Die Grundgesamtheit, einschließlich der Vereinfachung des Behandlungsregimens, dürfte letztendlich die Ergebnisse der Patienten verbessern und die Kosten des Gesundheitswesens reduzieren.“
Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte • Potenzielle Interessenkonflikte werden ausgeschlossen.	Ja, siehe Bestätigungen.

Dickson M, Plauschinat CA. Racial Differences in Medication Compliance and Healthcare Utilization among Hypertensive Medicaid Recipients: Fixed-Dose vs. Free-Combination Treatment. *Ethn Dis* 2008; 18 (2): 204-209.

Titel / Zusammenfassung	
• Der Titel beschreibt und spiegelt das Ziel der Studie wider.	Ja: “Rassenunterschiede bei der Medikations-Compliance und Inanspruchnahme des Gesundheitswesens bei Bluthochdruckpatienten, die Zuwendungen des US-Gesundheitsdienstes für Bedürftige (Medicaid) erhalten: feststehende Kombination versus freier Kombinations-Behandlung“
• Die Zusammenfassung ist eine kurze, präzise Beschreibung und dem Fachzeitschriften-Standard angemessen.	Ja. Die Zusammenfassung ist eine Kurzfassung der Ziele, Methoden, Ergebnisse und Schlussfolgerung der Studie.
• Die Zusammenfassung ist in einem strukturierten Format (passend zur Fachzeitschrift) abgefasst und enthält mindestens: Ziele; Methoden; Ergebnisse; Schlussfolgerungen.	Ja. Die Zusammenfassung ist wie links beschrieben aufgebaut und beschreibt den Hintergrund, die Ziele die verwendeten Methoden, die Ergebnisse und die Schlussfolgerung. Die Hauptergebnisse sind numerisch aufgelistet.
• Die Zusammenfassung spiegelt ohne Abweichungen den genauen Inhalt der Studie wider.	Ja: Es gibt keine Diskrepanzen zwischen der Zusammenfassung und dem Haupt-Manuskript.
Einführung	
• Der/die Autor(en) überprüfte(n) vernehmlich die einschlägige Literatur bezüglich des adressierten Themas.	Ja. Literatur, die hinsichtlich klinischer, epidemiologischer, wirtschaftlicher und die Persistenz betreffender Daten relevant war und die zwischen

Entsprechende klinische Literatur; Entsprechende Literatur zu Compliance und Persistenz; Entsprechenden Literatur zur Gesundheitsökonomie; Weitere _____ (bitte angeben).	1994 und 2006 veröffentlicht worden war, wurde in die Einleitung aufgenommen.
• Das Ziel der Studie ist deutlich ausgeführt.	Ja: „Die Ziele dieser Studie waren deshalb, die Raten der Compliance und der Inanspruchnahme von Ressourcen des Gesundheitswesens (Kosten und Ansprüche) von afroamerikanischen und weißen Bluthochdruckpatienten zu vergleichen. Diese Patienten wurden mit einer feststehenden Kombination von Amlodipinbesilat und Benazepril HCl gegen einen Dihydropyridin-Kalziumkanalblocker (DHP-CCA) mit ACE-Inhibitoren, die sie als einzelne Medikamente verschrieben bekamen (freie Kombination), behandelt.“
Ziele und Definitionen	
• Die Ziele der Studie sind eindeutig definiert und können leicht als eines der folgenden identifiziert werden: explorativ; deskriptiv; analytisch.	Ja. Das Ziel der Studie wurde klar dargelegt und als „deskriptiv“ bezeichnet.
• Es gibt eine detaillierte Definition der Variablen zu Compliance und Persistenz, basierend auf einer veröffentlichten und akzeptierten Definition.	Ja: “Die Ergebnisvariablen beinhalteten das Medikationsverfügbarkeitsverhältnis (MPR), das als ein Maß für die Compliance und die durchschnittlichen Gesamtkosten der Versorgung verwendet wurde. Das MPR wurde definiert als der Anteil an Tagen, an dem dem Patienten während der einjährigen Nachverfolgungs-Periode die Studienmedikation zur Verfügung stand (die letzte Rezept-einlösung ausgenommen). Das MPR ist eines der wenigen allgemeinen Messgrößen, um die Medikations-Adhärenz mit den Apothekenakten zu messen. Es wurde in dieser Studie verwendet, da es die gebräuchlichste Messgröße zur Adhärenz darstellt (Sclar et al., 1991; Steiner et al., 1997).”
• Compliance oder Persistenz ist das primäre "Ergebnis" von Interesse oder	Ja. “Die Ergebnisvariablen beinhalteten das MPR, das als Messgröße der Compliance und der durchschnittlichen Gesamtkosten der Versorgung diente.“
• Compliance oder Persistenz wird als erklärende oder Kontroll-Variable eingesetzt, um die Varianz eines weiteren Ergebnisses zu erklären.	entfällt
Design und Methoden	
Design	
• Das Design ist eindeutig angegeben.	Ja: “Dies war eine retrospektive Längsschnitt-Kohorten-Studie unter Verwendung der Datenbank des US-Gesundheitsdienstes für Bedürftige von South Carolina für den Zeitraum von 1997-2002.“
• Das Design passt zu den Zielen.	Ja. Das Design passt zu den Zielen.
Datenquellen	
• Alle Datenquellen sind angemessen beschrieben.	Ja: “South Carolina Medicaid Datenbank.”

• Der Zeitrahmen für die Daten ist eindeutig angegeben.	Ja: “[...] verwendeten die Daten des US-Gesundheitsdienstes für Bedürftige von South Carolina für den Zeitraum von 1997-2002.“
• Die Methoden zur Zusammenstellung der Population sind gut beschrieben.	Ja: “Obwohl Patienten Ansprüche über ein Jahr hinausgehend gehabt haben dürften, wurde jeder Patient nur einmal in die Studie eingeschlossen und für zwölf Monate (die Nachverfolgungs-Periode) ab dem Zeitpunkt der ersten Verschreibung der Studienmedikation (dem Index-Datum) nachverfolgt. Verschreibungen durften für eine Menge an Medikation für eine Versorgung bis zu drei Monaten ausgestellt werden. [...] die Stichprobe bestand aus Anspruchsberechtigten von Medicaid, die während der Studienjahre medizinische Versorgungsleistungen erhielten.“ Zusätzlich war die Definition der zwei Kohorten klar umrissen, ebenso wie die enthaltenen Medikationskombinationen einschließlich der benötigten Startdaten der Medikamenteneinnahme.
• Die Daten wurden angemessen bereinigt (d.h., fehlerhafte Daten wurden berichtigt oder entfernt)	Nein
• Es gibt Belege für die Zuverlässigkeit / Richtigkeit der Daten.	Ja: South Carolina Medicaid Datenbank
Ein- und Ausschlusskriterien	
• Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie sind eindeutig ausgeführt.	Ja: “Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, wenn sie ≥ 18 aber < 100 Jahre zum Index-Datum alt waren, mindestens zwei Rezepte für die Studienmedikamente in einem der ausgewählten Jahre (1997-2001) erhalten hatten und nach dem Index-Datum durchgehend für zwölf Monate bei Medicaid teilnahmeberechtigt waren. Patienten wurden ausgeschlossen, wenn sie > 180 Tage im Krankenhaus verbrachten, die Versorgung mit Studienmedikation < 30 Tage betrug oder sie Ansprüche auf ein Pflegeheim während der zwölfmonatigen Nachverfolgungs-Periode hatten.“
• Die Begründung für diese Kriterien wird dargelegt.	Entfällt. Die Kriterien resultieren aus der betrachteten Indikation, den Interventionen, dem Design und den Ergebnissen.
• Die Methode, mit der die Forscher Studienteilnehmer auf Erfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien überprüften, ist angegeben und angemessen.	Nein
Im Verlauf der Studie wurde kontinuierlich die Eignung bezüglich der Medikamentenerstattung überprüft.	Ja, siehe Einschlusskriterien.
• Es lagen genügend Patientendaten vor, um eine gültige Schätzung der Compliance durchführen zu können.	Ja: Die Nachverfolgungs-Periode betrug zwölf Monate.
• Für Studien mit Patienten, die neu auf ein Medikations-Schema eingestellt wurden, gab es eine Auswertung von Daten aus einem ausreichend langen Zeitraum vor Einschluss, um sicherzustellen, dass die Patienten tatsächlich medikamentennaiv waren.	entfällt
• Die Dauer des Studienzeitraums ist den Zielen der Studie angemessen.	Ja. Zwölf Monate scheinen eine angemessene Dauer zu sein, um die Compliance zu messen.
• Es gibt Belege bezüglich der Einhaltung des Datenschutzes.	Ja: “ Alle persönlichen Identifikationsmerkmale wurden vor der Datenanalyse entfernt, um den

	Datenschutz der Studienteilnehmer im Einklang mit dem „Health Insurance Portability and Accountability Act“ (HIPAA) zu gewährleisten. Es lag ein entsprechendes Ethik-Votum vor.“
<ul style="list-style-type: none"> Das Matching, falls für das Studiendesign geeignet, ist gut beschrieben. <p>Matching-Strategien minimieren das Verzerrungspotential; zur Kontrolle der Auswahl-Verzerrung wurden Propensity Scores eingesetzt.</p>	<p>Ja. Die Definition der beiden Kohorten war klar umrissen.</p> <p>Benutzung eines empirischen Matching-Verfahrens (Propensity Score): „Eine logistische Regression unter Verwendung von Daten der Vor-Index-Periode (die Einjahres-Periode vor dem Index-Datum) wurde dazu verwendet, einen Propensity Score für jeden Patienten zu berechnen, um Auswahl-Tendenzen, die sich aus der nichtrandomisierten Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsgruppen ergeben, zu kontrollieren und um die Unterschiede in der früheren Verwendung von blutdrucksenkenden (Medikations-)Therapien zu erklären.</p> <p>Die im Propensity-Score verwendeten Variablen beinhalteten patientendemographische Charakteristika (Alter, Geschlecht, Rasse, Wohngegend), die Werte chronischer Krankheiten als ein Maß der Komorbidität und um Angaben hinsichtlich der kompletten medizinischen Verfassung, dem Anteil ambulanter Visiten bei Spezialisten für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, den durchschnittlichen Gesamtkosten und der Anzahl von Ansprüchen für jeden Typ von Service, der in der Studie inbegriffen war, dem durchschnittlichen monatlichen Kostenaufwand anderer kardiovaskulärer Verschreibungen (keine Studienmedikamente) und hinsichtlich dem durchschnittlichen monatlichen Kostenaufwand an feststehenden Kombinationen und frei kombinierbaren Studienmedikamenten zur Verfügung zu stellen.“</p>
Bestimmung der Compliance	
<ul style="list-style-type: none"> Die Methoden zur Berechnung der Compliance- oder Persistenz-Variablen werden eindeutig beschrieben. 	Ja: Compliance: Das Medikationsverfügbarkeitsverhältnis wurde verwendet, um die Compliance zu messen. Dieses ist definiert als der Prozentsatz an Zeit in Tagen, in der dem Patient während der einjährigen Nachverfolgungs-Periode die Studienmedikation zur Verfügung stand (die letzte Rezepteinlösung ausgenommen).
<ul style="list-style-type: none"> Die Bestimmung entspricht der zuvor beschriebenen Definition. <p>Deuten die Ziele darauf hin, dass in der Studie die Compliance bestimmt werden soll, aber tatsächlich die Persistenz erfasst wird?</p>	Ja. Compliance ist als Ziel definiert und wird anhand der zur Verfügung stehenden Daten berechnet und analysiert.
<ul style="list-style-type: none"> Zur Berechnung der Compliance werden Standardmethoden verwendet. <p>Kontinuierliche Messung der Medikations-Verfügbarkeit / Medikationsverfügbarkeitsverhältnis (MPR). Die Forscher erklärten, wie sie Werte größer 1 behandelten.</p>	Ja, Medikationsverfügbarkeitsverhältnis. Wie mit den Werten größer 1 umgegangen wurde, wurde nicht erwähnt.
<ul style="list-style-type: none"> Wurden die Werte beibehalten oder in 1 konvertiert? <p>Lücken-Methoden (kontinuierliche Messung der Medikations-Lücken).</p> <p>Die Forscher erklärten, wie sie negative Lücken-Werte</p>	Nein

behandelten.	
<ul style="list-style-type: none"> • Wurden die Werte beibehalten oder in 0 konvertiert (keine Lücke)? Anteil der erfassten Tage.	Nein
Standardmethoden zur Berechnung der Persistenz	entfällt
<ul style="list-style-type: none"> • Wenn eine atypische Methode zur Berechnung der Compliance verwendet wurde, ist die Begründung / Formel für die neue Methode angegeben. 	entfällt
<ul style="list-style-type: none"> • Die Forscher gaben eine sachgemäße Erklärung dafür, wie mit (Daten von) Patienten, die Medikamente innerhalb oder zwischen den therapeutische Klassen wechselten, umgegangen wurde. 	entfällt
<ul style="list-style-type: none"> • Wenn mehrere Medikationen innerhalb einer einzigen Bewertung von Compliance oder Persistenz berücksichtigt wurden, stellten die Forscher eine Begründung und / oder eine Formel für diese Variable bereit. Es wurde der Durchschnitt der MPR / Lücke über verschiedene Medikationen verwendet.	entfällt
Analyse zur Kontrolle des Einflusses darauf, wie viele Medikamente in einer Variablen kombiniert wurden. Wurde eine weitere Variable generiert, um anzuzeigen, ob die Patienten ein oder mehrere Medikamente zur Diabetes-Behandlung erhielten? Gibt es ein logisches Argument für die Kombination der MPRs? Es könnte angemessener sein die MPRs für Medikamente, die den gleichen Zustand behandeln, zu kombinieren (z.B. Kombination des MPR für zwei Diabetes-Medikamente), als Kombinationen der MPRs für Medikamente zur Behandlung verschiedener Indikationen.	entfällt
Statistische Analysen	
Im Allgemeinen wird die Verwendung kontinuierlicher Daten zur Messung von Compliance und Persistenz unterstützt.	
<ul style="list-style-type: none"> • Wenn kontinuierliche Daten in kategorische Daten konvertiert wurden, sollten die Gründe für die Auswahl der Schnittpunkte angegeben sein und mit den bestehenden Nachweisen der Compliance für die ausgewählte Population (z. B. Schnitt-Punkt von 95 % am günstigsten für antiretrovirale Medikamente, aber 80 % für Hypertonie) übereinstimmen. 	Entfällt. Daten über die Compliance wurden nicht in kategorische Daten umgewandelt.
<ul style="list-style-type: none"> • Die Tests sind angesichts der Ziele, Design und Art der Daten geeignet. 	Ja: "Daten auf Patientenebene wurden zur Berechnung des MPR verwendet; ein zweiseitiger t-Test wurde angewandt, um Compliance-Raten zwischen den Behandlungsgruppen (feststehende und freie Kombination) zu vergleichen. Es wurden multivariate Analysen durchgeführt, um den Zusammenhang zwischen Compliance und den gesamten Gesundheitsfürsorgekosten und den Zusammenhang zwischen Rasse und Gesamtkosten des Gesundheitssystems sowie Versicherungsansprüchen zu beurteilen. [...] Die abhängige Variable in dieser Regression ist der Logarithmus

	der gesamten Gesundheitsfürsorgekosten, da die Kostendaten nicht normalverteilt sind. In gleicher Weise liefert die Regression eine Schätzung des Effekts der Behandlungsgruppe auf die Gesamtkosten der Versorgung, während alle anderen Effekte kontrolliert werden. Für das gesamte Datenmanagement und die durchgeführten statistischen Analysen wurde SAS, Version 8.2 (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA) verwendet.”
• Angemessene Anpassungen für Mehrfachvergleiche wurden durchgeführt.	entfällt
• Angemessene Anpassungen der Analysen wurden vorgenommen, wenn die Daten nicht normalverteilt waren.	Ja: “Die abhängige Variable in dieser Regression ist der Logarithmus der gesamten Gesundheitsfürsorgekosten, da die Kostendaten nicht normalverteilt sind.“
• Berechnungen zu Power und / oder Stichprobengröße sind angegeben und angemessen.	Nein
• Es gab den Versuch, Verzerrungen der Auswahl zu kontrollieren. (z. B. Propensity Scoring).	Ja, Propensity Scoring wie oben beschrieben.
• Wenn der Forscher eine Zuordnung zwischen Compliance oder Persistenz und einer weiteren Variablen auswertete, versuchte der Forscher weitere Variablen zu steuern, welche die Zuordnung hätten durcheinanderbringen können.	entfällt
Präsentation und Diskussion der Untersuchungsergebnisse	
Ergebnisse	
• Die Verteilung der Compliance- oder Persistenz-Variablen wird vorgestellt.	Ja, siehe Statistiken.
• Test-Statistiken und Konfidenzintervalle werden zusätzlich zu P-Werten adäquat wiedergegeben.	Ja, siehe Tabelle 3 (keine Konfidenzintervalle).
• Die Anzahl der Studienteilnehmer wird in Tabellen und Diagrammen eindeutig dargestellt.	Ja, siehe alle Tabellen.
• Diagramme wurden mit geeignetem Maßstab erstellt.	Entfällt; Es wurden keine Graphiken präsentiert.
Diskussion / Schlussfolgerung	
• Auf Einschränkungen wird angemessen hingewiesen und die Auswirkungen der Einschränkungen werden diskutiert.	Ja: “Es sollten manche Einschränkungen dieser Studie beachtet werden. Es können Auswahl-Tendenzen bestehen, da diese Studie retrospektiv war und die Teilnehmer nicht nach dem Zufallsprinzip den Behandlungsgruppen zugeordnet wurden, obwohl Propensity Scores benutzt wurden, um mögliche Störfaktoren zu kontrollieren, die in der Datenbank bestehen. Wir konnten nicht bestätigen, dass die verschriebenen Medikamente zur Blutdrucksenkung auch tatsächlich eingenommen wurden und klinische Ergebnisse wurden nicht dokumentiert. Obwohl es von Vorteil war, eine Medicaid Datenbank zu verwenden, die die komplette Information einer stabilen Population zur Verfügung stellte, bestand die South Carolina Medicaid Population, die in dieser Studie analysiert wurde, vorwiegend aus Afroamerikanern und Frauen, so dass diese Ergebnisse nur eingeschränkt

	auf die Gesamtpopulation übertragen werden können.“
Der Einfluss der Entscheidung, Werte beizubehalten oder zu deckeln, wird diskutiert.	entfällt
Einschränkungen bei Power und Stichprobengröße werden angesprochen.	Nein
<ul style="list-style-type: none"> Die Ergebnisse dieser Studie werden im Kontext zum vorhandenen Wissen über die Studienteilnehmer eingestuft. Entsprechende Vergleiche der aktuellen Ergebnisse zu solchen ähnlicher Studien werden durchgeführt.	Ja. “Diese Ergebnisse stützen Resultate einer früheren Studie einer Managed-Care-Population [...]”
<ul style="list-style-type: none"> Die Ergebnisse und Schlussfolgerungen beziehen sich auf die Ziele der Studie. 	Ja: “Schlussendlich waren Medicaid-Empfänger, die eine feststehende Kombination von Amlodipin-besilat/Benazepril HCl erhielten, therapietreuer bei ihrer blutdrucksenkenden Therapie als solche, die eine freie Kombination von Dihydropyridin Kalziumkanalblockern (DHP-CCB) und ACE-Inhibitoren erhielten, unabhängig von der Rasse. Die geringere Compliance-Rate der afro-amerikanischen Patienten könnte zu höheren Kosten im Gesundheitswesen beigetragen haben und zur Inanspruchnahme ambulanter Dienste sowie stationärer Versorgung. Bemühungen, die Medikations-Compliance, zugeschnitten auf Afroamerikaner, zu erhöhen, könnte die Ergebnisse verbessern und die Kosten dieser Hoch-Risiko-Population verringern.“
Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte <ul style="list-style-type: none"> Potenzielle Interessenkonflikte werden ausgeschlossen. 	Ja, siehe Danksagung.

Gerbino PP, Shoheiber O. Adherence patterns among patients treated with fixed-dose combination versus separate antihypertensive agents. *Am J Health-Syst Pharm* 2007; 64 (12): 1279-1283.

Title/Abstract	
<ul style="list-style-type: none"> Der Titel beschreibt und spiegelt das Ziel der Studie wider. 	Ja: "Adhärenz-Muster unter Patienten mit festen Dosis-Kombinationen im Vergleich zu separaten blutdrucksenkenden Wirkstoffen"
<ul style="list-style-type: none"> Die Zusammenfassung ist eine kurze, präzise Beschreibung und dem Fachzeitschriften-Standard angemessen. 	Ja. Die Zusammenfassung ist eine Kurzfassung des Zwecks, der Methoden, der Ergebnisse und der Schlussfolgerungen der Studie.
<ul style="list-style-type: none"> Die Zusammenfassung ist in einem strukturierten Format (passend zur Fachzeitschrift) abgefasst und enthält mindestens: Ziele; Methoden; Ergebnisse; Schlussfolgerungen. 	Ja. Die Zusammenfassung gliedert sich wie angegeben auf der linken Seite und erklärt, den Zweck (Ziel), die verwendeten Methoden, die Ergebnisse und die Schlussfolgerungen. Die wichtigsten Ergebnisse sind numerisch angegeben.
<ul style="list-style-type: none"> Die Zusammenfassung spiegelt ohne Abweichungen den genauen Inhalt der Studie wider. 	Ja: Es gibt keine Abweichungen zwischen der Zusammenfassung und dem Haupt-Manuskript.

Einführung	
<ul style="list-style-type: none"> • Der/die Autor(en) überprüfte(n) vernehmlich die einschlägige Literatur bezüglich des adressierten Themas. Entsprechende klinische Literatur; Entsprechende Literatur zu Compliance und Persistenz; Entsprechenden Literatur zur Gesundheitsökonomie; Weitere _____ (bitte angeben). 	Ja. Klinische und Adhärenz- Literatur, die zwischen 1999 und 2006 veröffentlicht wurde, wurde in die Einleitung eingeschlossen.
<ul style="list-style-type: none"> • Das Ziel der Studie ist deutlich ausgeführt. 	Ja: "Ziel dieser Studie war es, Adhärenz-Raten hypertensiver Patienten, denen Kombinationspräparate mit Amlodipin/Benazepril gegenüber Patienten, denen ACE-Hemmer sowie ein Dihydropyridin-Kalziumkanalblocker (CCB) als zwei separate Medikamente verschrieben wurden, zu vergleichen."
Ziele und Definitionen	
<ul style="list-style-type: none"> • Die Ziele der Studie sind eindeutig definiert und können leicht als eines der folgenden identifiziert werden: explorativ; deskriptiv; analytisch. 	Ja. Das Ziel der Studie wurde eindeutig dargelegt und als "deskriptiv" beschrieben.
<ul style="list-style-type: none"> • Es gibt eine detaillierte Definition der Variablen zu Compliance und Persistenz, basierend auf einer veröffentlichten und akzeptierten Definition. 	Ja. Die Variable Compliance (Adhärenz) wird explizit wie folgt definiert: "Das Hauptzielkriterium, Patienten-Adhärenz zur verschriebenen antihypertensiven Therapie (d.h. MPR), wurde alle drei Monate während des Nachverfolgungszeitraums von einem Jahr bewertet."
<ul style="list-style-type: none"> • Compliance oder Persistenz ist das primäre "Ergebnis" von Interesse oder 	Ja: Compliance ist das Hauptzielkriterium (siehe oben).
<ul style="list-style-type: none"> • Compliance oder Persistenz wird als erklärende oder Kontroll-Variable eingesetzt, um die Varianz eines weiteren Ergebnisses zu erklären. 	Nicht zutreffend.
Design und Methoden	
Design	
<ul style="list-style-type: none"> • Das Design ist eindeutig angegeben. 	Ja: "Dies war eine retrospektive Längsschnittanalyse der Daten von einer Verschreibungs-Datenbank einer Zentralversicherungsanstalt im Nordosten der Vereinigten Staaten."
<ul style="list-style-type: none"> • Das Design passt zu den Zielen. 	Ja. Das Design entspricht den Zielen.
Datenquellen	
<ul style="list-style-type: none"> • Alle Datenquellen sind angemessen beschrieben. 	Ja: "... Datensammlung aus einer Verschreibungs-Datenbank einer Zentralversicherungsanstalt im Nordosten der Vereinigten Staaten."
<ul style="list-style-type: none"> • Der Zeitrahmen für die Daten ist eindeutig angegeben. 	Ja: "Das Behandlungs-Nachverfolgungs-Intervall betrug ein Jahr von der Ausstellung der ersten Verschreibung (1. Juli 2001) bis zur Ausstellung der letzten Verschreibung (30. Juni 2002)."

<ul style="list-style-type: none"> Die Methoden zur Zusammenstellung der Population sind gut beschrieben. 	Ja: "... umfasste Patienten, die kontinuierlich laut dem Gesundheits-Plan über einen Zeitraum von 12 Monaten geeignet waren, und die mindestens zwei Verschreibungen für Kombinationspräparate mit Amlodipin/Benazepril oder mindestens zwei Verschreibungen für sowohl einem ACE-Hemmer als auch einem CC-Blocker als separate Medikamente hatten. Mindestens zwei Verschreibungen wurden benötigt, um das Medikationsverfügbarkeitsverhältnis (MPR) zu berechnen, welches durch die Auswertung der täglichen Verfügbarkeit für jedes Regime definiert war."
<ul style="list-style-type: none"> Die Daten wurden angemessen bereinigt (d.h., fehlerhafte Daten wurden berichtigt oder entfernt) 	Nein
<ul style="list-style-type: none"> Es gibt Belege für die Zuverlässigkeit / Richtigkeit der Daten. 	Ja: "... Datensammlung aus einer Verschreibungs-Datenbank einer Zentralversicherungsanstalt im Nordosten der Vereinigten Staaten."
Ein- und Ausschlusskriterien	
<ul style="list-style-type: none"> Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie sind eindeutig ausgeführt. 	Ja: "... umfasste Patienten, die kontinuierlich laut dem Gesundheits-Plan über einen Zeitraum von 12 Monaten geeignet waren, und die mindestens zwei Verschreibungen für Kombinationspräparate mit Amlodipin/Benazepril oder mindestens zwei Verschreibungen für sowohl einem ACE-Hemmer als auch einem CC-Blocker als separate Medikamente hatten. Mindestens zwei Verschreibungen wurden benötigt, um das Medikationsverfügbarkeitsverhältnis (MPR) zu berechnen, welches durch die Auswertung der täglichen Verfügbarkeit für jedes Regime definiert war. Patienten, denen ein Kombinationspräparat mit ACE-Hemmer und Diuretikum verschrieben wurde, wurden von der Analyse ausgeschlossen.
<ul style="list-style-type: none"> Die Begründung für diese Kriterien wird dargelegt. 	Nicht zutreffend. Die Kriterien resultieren aus den untersuchten Indikationen, den Interventionen, dem Design und den Ergebnissen.
<ul style="list-style-type: none"> Die Methode, mit der die Forscher Studienteilnehmer auf Erfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien überprüften, ist angegeben und angemessen. 	Nein
Im Verlauf der Studie wurde kontinuierlich die Eignung bezüglich der Medikamentenerstattung überprüft.	Ja, über die Einschlusskriterien.
<ul style="list-style-type: none"> Es lagen genügend Patientendaten vor, um eine gültige Schätzung der Compliance durchführen zu können. 	Ja: "Das Behandlungs-Nachverfolgungs-Intervall betrug ein Jahr, von der Ausstellung der ersten Verschreibung (1. Juli 2001) bis zur Ausstellung der letzten Verschreibung (30. Juni 2002)."
<ul style="list-style-type: none"> Für Studien mit Patienten, die neu auf ein Medikations-Schema eingestellt wurden, gab es eine Auswertung von Daten aus einem ausreichend langen Zeitraum vor Einschluss, um sicherzustellen, dass die Patienten tatsächlich medikamentennaiv waren. 	Nicht zutreffend.
<ul style="list-style-type: none"> Die Dauer des Studienzeitraums ist den Zielen der Studie angemessen. 	Ja. 12 Monaten scheint eine angemessene Dauer zu sein, um Persistenz zu messen.
<ul style="list-style-type: none"> Es gibt Belege bezüglich der Einhaltung des Datenschutzes. 	Ja: Daten resultieren aus einer Verschreibungs-Datenbank einer Zentralversicherungsanstalt.
<ul style="list-style-type: none"> Das Matching, falls für das Studiendesign geeignet, ist 	Nein. Siehe Einschränkungen.

gut beschrieben. Matching-Strategien minimieren das Verzerrungspotential; zur Kontrolle der Auswahl-Verzerrung wurden Propensity Scores eingesetzt.	
Bestimmung der Compliance	
• Die Methoden zur Berechnung der Compliance- oder Persistenz-Variablen werden eindeutig beschrieben.	Ja: Compliance: "Für die Gruppe mit dem Kombinationspräparat aus Amlodipin/Benazepril wurde die MPR als Gesamt-Tages-Versorgung der Medikation berechnet (ohne die letzte Verschreibung), geteilt durch die Gesamtzahl der Tage vom ersten bis zum letzten Verschreibungsdatum. Für die Gruppe mit ACE-Hemmer-CCB-Blocker wurde die MPR aus der Gesamtzahl der Tage berechnet, für die beide Medikamente verfügbar waren, geteilt durch die Gesamtzahl der Tage nach Ausgabe des zweiten untersuchten Medikaments bis zum letzten Datum der Verschreibung."
• Die Bestimmung entspricht der zuvor beschriebenen Definition. Deuten die Ziele darauf hin, dass in der Studie die Compliance bestimmt werden soll, aber tatsächlich die Persistenz erfasst wird?	Ja. Compliance (Adhärenz) ist als objektiv angegeben und wird mit den vorliegenden Daten berechnet und analysiert.
• Zur Berechnung der Compliance werden Standardmethoden verwendet. Kontinuierliche Messung der Medikations-Verfügbarkeit / Medikationsverfügbarkeitsverhältnis (MPR). Die Forscher erklärten, wie sie Werte größer 1 behandelten.	Ja. "Der MPR-Wert war auf 1,0 gedeckelt."
• Wurden die Werte beibehalten oder in 1 konvertiert? Lücken-Methoden (kontinuierliche Messung der Medikations-Lücken). Die Forscher erklärten, wie sie negative Lücken-Werte behandelten.	Nein
• Wurden die Werte beibehalten oder in 0 konvertiert (keine Lücke)? Anteil der erfassten Tage.	Nein
Standardmethoden zur Berechnung der Persistenz • Wenn eine atypische Methode zur Berechnung der Compliance verwendet wurde, ist die Begründung / Formel für die neue Methode angegeben.	Nicht zutreffend.
• Die Forscher gaben eine sachgemäße Erklärung dafür, wie mit (Daten von) Patienten, die Medikamente innerhalb oder zwischen den therapeutische Klassen wechselten, umgegangen wurde.	Nicht zutreffend.
• Wenn mehrere Medikationen innerhalb einer einzigen Bewertung von Compliance oder Persistenz berücksichtigt wurden, stellten die Forscher eine Begründung und / oder eine Formel für diese Variable bereit. Es wurde der Durchschnitt der MPR / Lücke über verschiedene Medikationen verwendet.	Nicht zutreffend.
Analyse zur Kontrolle des Einflusses darauf, wie viele Medikamente in einer Variablen kombiniert wurden. Wurde eine weitere Variable generiert, um anzuzeigen,	Nicht zutreffend.

<p>ob die Patienten ein oder mehrere Medikamente zur Diabetes-Behandlung erhielten?</p> <p>Gibt es ein logisches Argument für die Kombination der MPRs? Es könnte angemessener sein die MPRs für Medikamente, die den gleichen Zustand behandeln, zu kombinieren (z.B. Kombination des MPR für zwei Diabetes-Medikamente), als Kombinationen der MPRs für Medikamente zur Behandlung verschiedener Indikationen.</p>	
Statistische Analysen	
Im Allgemeinen wird die Verwendung kontinuierlicher Daten zur Messung von Compliance und Persistenz unterstützt.	
<ul style="list-style-type: none"> • Wenn kontinuierliche Daten in kategorische Daten konvertiert wurden, sollten die Gründe für die Auswahl der Schnittpunkte angegeben sein und mit den bestehenden Nachweisen der Compliance für die ausgewählte Population (z. B. Schnittpunkt von 95 % am günstigsten für antiretrovirale Medikamente, aber 80 % für Hypertonie) übereinstimmen. 	Nicht zutreffend. Daten zur Compliance wurden nicht in kategorische Daten konvertiert.
<ul style="list-style-type: none"> • Die Tests sind angesichts der Ziele, Design und Art der Daten geeignet. 	Nein: "MPR-Werte wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Vergleiche zwischen den Behandlungsgruppen wurden mit zwei-Stichproben-t-Tests mit einer statistischen Signifikanz von 0,05 ausgeführt. Statistische Analysen wurden mittels Epi Info Version 6,0 (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA), Access 2000 und Excel 2000 (Microsoft Corp., Redmond, WA) durchgeführt." Nicht-parametrischen Messungen wurden nicht angewendet.
<ul style="list-style-type: none"> • Angemessene Anpassungen für Mehrfachvergleiche wurden durchgeführt. 	Nicht zutreffend.
<ul style="list-style-type: none"> • Angemessene Anpassungen der Analysen wurden vorgenommen, wenn die Daten nicht normalverteilt waren. 	Nein
<ul style="list-style-type: none"> • Berechnungen zu Power und / oder Stichprobengröße sind angegeben und angemessen. 	Nein
<ul style="list-style-type: none"> • Es gab den Versuch, Verzerrungen der Auswahl zu kontrollieren. (z. B. Propensity Scoring). 	Nein, siehe Einschränkungen.
<ul style="list-style-type: none"> • Wenn der Forscher eine Zuordnung zwischen Compliance oder Persistenz und einer weiteren Variablen auswertete, versuchte der Forscher weitere Variablen zu steuern, welche die Zuordnung hätten durcheinanderbringen können. 	Nicht zutreffend.
Präsentation und Diskussion der Untersuchungsergebnisse	
Ergebnisse	
<ul style="list-style-type: none"> • Die Verteilung der Compliance- oder Persistenz-Variablen wird vorgestellt. 	Nein
<ul style="list-style-type: none"> • Test-Statistiken und Konfidenzintervalle werden zusätzlich zu P-Werten adäquat wiedergegeben. 	Nein, nur deskriptive Daten plus p-Werten.
<ul style="list-style-type: none"> • Die Anzahl der Studienteilnehmer wird in Tabellen und Diagrammen eindeutig dargestellt. 	Ja, siehe Tabelle 1 und 2

• Diagramme wurden mit geeignetem Maßstab erstellt.	Ja
Diskussion / Schlussfolgerung	
• Auf Einschränkungen wird angemessen hingewiesen und die Auswirkungen der Einschränkungen werden diskutiert.	Ja: "Die vorliegende Studie hatte mehrere Einschränkungen. Patienten waren nicht nach dem Zufallsprinzip zugeordnet und aufgrund nicht verfügbarer Daten (einschließlich demografischer Daten und Hypertonie-Diagnosen) konnten keine Tendenz-Auswertungen oder andere Methoden genutzt werden, um die Vergleichbarkeit der zwei Behandlungsgruppen zu bestimmen. [...]Schließlich stellte der Einsatz von Verschreibungen, als Beurteilungsgrundlage der Adhärenz, nicht sicher, dass Medikamente eingenommen wurden, obwohl Belege eine Korrelation zwischen Apotheken-Verschreibungen und Medikamentenausgabe nahelegten."
Der Einfluss der Entscheidung, Werte beizubehalten oder zu deckeln, wird diskutiert.	Nicht zutreffend.
Einschränkungen bei Power und Stichprobengröße werden angesprochen.	Nein
• Die Ergebnisse dieser Studie werden im Kontext zum vorhandenen Wissen über die Studienteilnehmer eingestuft. Entsprechende Vergleiche der aktuellen Ergebnisse zu solchen ähnlicher Studien werden durchgeführt.	Ja. "Diese Ergebnisse werden durch die Ergebnisse einer früheren retrospektiven Studie unterstützt. [...] Eine kürzlich durchgeführte retrospektive Analyse in einer großen Versicherungs-Bevölkerung fand einen signifikanten Zusammenhang zwischen höherer Adhärenz und verbesserter Blutdruck-Kontrolle."
• Die Ergebnisse und Schlussfolgerungen beziehen sich auf die Ziele der Studie. .	Ja: "Das Kombinationspräparat aus Amlodipin-Benazepril ging einher mit einer höheren Adhärenzrate im Vergleich zu einem ACE-Hemmer plus einem CCB-Blocker als zwei separate Tabletten, unabhängig von der Anzahl der gleichzeitig verschriebenen Medikamente."
Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte • Potenzielle Interessenkonflikte werden ausgeschlossen.	Ja, siehe Deckblatt.

Hess G, Hill J, Lau H, Dastani H, Chaudhari P. Medication Utilization Patterns and Hypertension-Related Expenditures among Patients Who Were Switched from Fixed-Dose To Free-Combination Antihypertensive Therapy. P&T 2008; 33 (11): 652-666.

Titel / Zusammenfassung	
• Der Titel beschreibt und spiegelt das Ziel der Studie wider.	Ja: "Medikamenten-Verwendungsmuster und Bluthochdruck-bezogener Aufwand bei Patienten, die von einer Kombinationspräparat-Therapie auf eine Therapie mit zwei Tabletten umgestellt wurden."
• Die Zusammenfassung ist eine kurze, präzise Beschreibung und dem Fachzeitschriften-Standard angemessen.	Ja. Die Zusammenfassung ist eine Kurzfassung der Ziele, Methoden und Ergebnisse der Studie.

<ul style="list-style-type: none"> Die Zusammenfassung ist in einem strukturierten Format (passend zur Fachzeitschrift) abgefasst und enthält mindestens: Ziele; Methoden; Ergebnisse; Schlussfolgerungen. 	Ja (mit Einschränkungen): Die Zusammenfassung ist nicht explizit wie auf der linken Seite angegeben strukturiert, aber sie ist in drei Teile eingeteilt. Der erste Teil nennt die Ziele der retrospektiven Kohorten-Studie, der zweite Teil die verwendeten Methoden und der dritte die Ergebnisse. Die Hauptergebnisse werden numerisch aufgelistet.
<ul style="list-style-type: none"> Die Zusammenfassung spiegelt ohne Abweichungen den genauen Inhalt der Studie wider. 	Ja: Es gibt keine Diskrepanzen zwischen der Zusammenfassung und dem Haupt-Manuskript.
Einführung	
<ul style="list-style-type: none"> Der/die Autor(en) überprüfte(n) vernehmlich die einschlägige Literatur bezüglich des adressierten Themas. Entsprechende klinische Literatur; Entsprechende Literatur zu Compliance und Persistenz; Entsprechende Literatur zur Gesundheitsökonomie; Weitere _____ (bitte angeben). 	Ja. Relevante Artikel, die entsprechende klinische, Persistenz und Compliance betreffende und – in einem geringeren Umfang – ökonomische Literatur enthalten, die zwischen 1989 und 2007 veröffentlicht wurde, wurden in der Einleitung zitiert.
<ul style="list-style-type: none"> Das Ziel der Studie ist deutlich ausgeführt. 	Ja: “Wir stellten die Hypothese auf, dass Patienten, die weiter eine Kombinationspräparat-Therapie zur Blutdrucksenkung nahmen, mehr Persistenz und Compliance zeigen würden als Patienten, die auf eine Therapie mit zwei Tabletten umgestellt wurden. Unsere zweite Hypothese war, dass die zunehmende Compliance die Verwendung von Mitteln und den Aufwand für die gesamte Bluthochdruck-bezogene medizinische Versorgung aufgrund des verbesserten Bluthochdruck-Managements reduzieren würde.“
Ziele und Definitionen	
<ul style="list-style-type: none"> Die Ziele der Studie sind eindeutig definiert und können leicht als eines der folgenden identifiziert werden: explorativ; deskriptiv; analytisch. 	Ja. Die Ziele der Studie wurden klar definiert und als „deskriptiv“ bezeichnet.
<ul style="list-style-type: none"> Es gibt eine detaillierte Definition der Variablen zu Compliance und Persistenz, basierend auf einer veröffentlichten und akzeptierten Definition. 	Ja. Die Variablen Compliance und Persistenz wurden explizit definiert und anhand von Beispielen erläutert.
<ul style="list-style-type: none"> Compliance oder Persistenz ist das primäre "Ergebnis" von Interesse oder 	Ja (mit Einschränkungen): Compliance und Persistenz wurden als Ergebnismaße genannt. Es wurde kein primärer Endpunkt definiert.
<ul style="list-style-type: none"> Compliance oder Persistenz wird als erklärende oder Kontroll-Variable eingesetzt, um die Varianz eines weiteren Ergebnisses zu erklären. 	entfällt
Design und Methoden	
Design	
<ul style="list-style-type: none"> Das Design ist eindeutig angegeben. 	Ja. Dies war eine retrospektive (historische) Kohorten-Studie, die zwei Patientengruppen unter Anwendung der Methode des nächsten Nachbarn miteinander verglich, um zwei Parallelgruppen zu bilden.
<ul style="list-style-type: none"> Das Design passt zu den Zielen. 	Ja. Das Design passt zu den Zielen.
Datenquellen	

• Alle Datenquellen sind angemessen beschrieben.	Ja. Alle Studiendaten kamen von der Thomson Medstat MarketScan Datenbank, die den Vorschriften des HIPAA entsprach und medizinische sowie pharmazeutische Versicherungsansprüche enthielt, die von mehr als 100 Mitgliedern einer Krankenkasse stammten.
• Der Zeitrahmen für die Daten ist eindeutig angegeben.	Ja. Von Januar 2003 bis Dezember 2005.
• Die Methoden zur Zusammenstellung der Population sind gut beschrieben.	Ja. Die Stichprobenauswahl ist gut beschrieben und nennt sowohl die Einschlusskriterien als auch die Methoden, um die beiden Kohorten zu parallelisieren.
• Die Daten wurden angemessen „bereinigt“ (d.h., fehlerhafte Daten wurden berichtigt oder entfernt)	Nein
• Es gibt Belege für die Zuverlässigkeit / Richtigkeit der Daten.	Ja. Alle Studiendaten kamen von der Thomson Medstat MarketScan Datenbank, die den Vorschriften des HIPAA entsprach und medizinische sowie pharmazeutische Versicherungsansprüche enthielt, die von mehr als 100 Mitgliedern einer Krankenkasse stammten.
Ein- und Ausschlusskriterien	
• Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie sind eindeutig ausgeführt.	Ja. Die Kriterien sind komplett aufgeführt, einschließlich des Diagnose Codes für Bluthochdruck (ICD-9-CM 401.XX–404.XX).
• Die Begründung für diese Kriterien wird dargelegt.	Entfällt. Die Kriterien resultieren aus der untersuchten Indikation, aus den Interventionen, aus dem Design und aus den Ergebnissen.
• Die Methode, mit der die Forscher Studienteilnehmer auf Erfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien überprüfen, ist angegeben und angemessen.	Nein
Im Verlauf der Studie wurde kontinuierlich die Eignung bezüglich der Medikamentenerstattung überprüft.	Ja. “Wie die Kohorte mit der Therapie mit zwei Tabletten mussten die ausgewählten Patienten mit der Kombinationspräparat-Therapie zwölf Monate vor und nach dem Index-Datum eine medizinische und pharmazeutische Versicherungsdeckung aufweisen können.“
• Es lagen genügend Patientendaten vor, um eine gültige Schätzung der Compliance durchführen zu können.	Ja. Dies wird durch die folgenden Einschlusskriterien definiert: unter anderem mussten Patienten <ul style="list-style-type: none"> • ein Index-Datum vom 1. Januar 2004 oder später aufweisen. • einen Versicherungsschutz von zwölf Monaten vor und von mindestens 12 Monaten nach dem Index-Datum besitzen. • zwei oder mehr Verschreibungen für jedes Präparat nach dem Index-Datum aufweisen.
• Für Studien mit Patienten, die neu auf ein Medikations-Schema eingestellt wurden, gab es eine Auswertung von Daten aus einem ausreichend langen Zeitraum vor Einschluss, um sicherzustellen, dass die Patienten tatsächlich medikamentennaiv waren.	entfällt
• Die Dauer des Studienzeitraums ist den Zielen der Studie angemessen.	Ja. 12 Monate scheinen eine angemessene Dauer zu sein, um Compliance und Persistenz in einer Kohorten-Studie zu messen.
• Es gibt Belege bezüglich der Einhaltung des Datenschutzes.	Ja. Es handelte sich um eine retrospektive Analyse. Alle Daten kamen von der Thomson Medstat

	MarketScan Datenbank, die den Vorschriften des HIPAA entsprach.
<ul style="list-style-type: none"> Das Matching, falls für das Studiendesign geeignet, ist gut beschrieben. Matching-Strategien minimieren das Verzerrungspotential; zur Kontrolle der Auswahl-Verzerrung wurden Propensity Scores eingesetzt. 	<p>Ja. Die Methode des nächsten Nachbarn gemäß dem Alter, dem Geschlecht, dem „paper type“, der medizinischen Komorbiditäten und der Risikofaktoren, die anhand von Anamnese- und Diagnosen identifiziert wurden.</p> <p>Propensity Score: „Vergleichbare Kohorten von Patienten, die nicht von der Kombinationspräparat-Therapie umgestellt wurden, wurden separat für jede der drei Kombinationen gemäß des Propensity-Matching-Algorithmus identifiziert. [...] Für jeden Patienten mit einer Therapie mit zwei Tabletten wurde der Patient mit einer Kombinationspräparat-Therapie mit der höchsten Übereinstimmung im Propensity Score ausgewählt und einem Index-Datum zugeordnet, so dass die Dauer der Kombinationspräparat-Therapie vor dem zugeordneten Index-Datum mit der Länge der Kombinationspräparat-Therapie vor dem Index-Datum der Therapie mit zwei Tabletten übereinstimmte.“</p>
Bestimmung der Compliance	
<ul style="list-style-type: none"> Die Methoden zur Berechnung der Compliance- oder Persistenz-Variablen werden eindeutig beschrieben. 	<p>Ja: „Unter Verwendung der Daten pharmazeutischer Versicherungsansprüche maßen wir die Medikamenten-Persistenz in Prozent der Patienten, die die Therapie ohne ein Therapieversäumnis von mehr als 30 Tagen vom Zeitpunkt des Endes der vorhergehenden Verschreibung während der zwölfmonatigen Nachverfolgungs-Periode nach dem Studienindexdatum fortsetzten.“</p> <p>Es wurde die gebräuchlichste Methode zur Messung der Compliance verwendet: „Die Medikamenten-Compliance wurde durch das Medikationsverfügbarkeitsverhältnis (MPR) für die einjährige Nachverfolgungs-Periode gemessen: MPR = (Tage der Versorgung mit verschriebener Medikation auf ein ganzes Jahr bezogen), geteilt durch 365×100.“</p>
<ul style="list-style-type: none"> Die Bestimmung entspricht der zuvor beschriebenen Definition. Deuten die Ziele darauf hin, dass in der Studie die Compliance bestimmt werden soll, aber tatsächlich die Persistenz erfasst wird? 	<p>Ja. Sowohl Compliance als auch Persistenz wurden als Zielsetzung definiert und anhand der verfügbaren Daten berechnet und analysiert.</p>
<ul style="list-style-type: none"> Zur Berechnung der Compliance werden Standardmethoden verwendet. Kontinuierliche Messung der Medikations-Verfügbarkeit / des Medikationsverfügbarkeitsverhältnisses (MPR). Die Forscher erklärten, wie sie Werte größer 1 behandelten. 	<p>Ja. Die Medikamenten-Compliance wurde anhand der MPR für zwölf Monate gemessen. Es wurde nicht erwähnt, wie die Werte größer als 1 behandelt wurden.</p>
<ul style="list-style-type: none"> Wurden die Werte beibehalten oder in 1 konvertiert? Lücken-Methoden (kontinuierliche Messung der Medikations-Lücken). Die Forscher erklärten, wie sie negative Lücken-Werte behandelten. 	<p>Nein. „Für Patienten der Kohorte mit der Therapie mit zwei Tabletten mussten beide Medikamente dem Patienten am selben Tag zur Verfügung stehen, der in den Zähler der MPR einfließen sollte. Ein Medikament wurde als für den Patienten täglich verfügbar eingestuft, wenn es vom Verschreibungsdatum bis zum Ende der Versorgung an den Tagen durch die Verschreibung verfügbar war (z. B. vom</p>

	1. Januar bis zum 30. Januar durch eine Verschreibung, die am 1. Januar mit einer 30-tägigen Versorgung ausgestellt worden war). Deshalb wurden für die Patienten der Kohorte mit der Therapie mit zwei Tabletten alle Kalendertage, an denen beide Medikamente patientenverfügbar waren, identifiziert und zum Zähler des MPR hinzugerechnet.“
<ul style="list-style-type: none"> • Wurden die Werte beibehalten oder in 0 konvertiert (keine Lücke)? Anteil der erfassten Tage. 	Nein
<p>Standardmethoden zur Berechnung der Persistenz</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wenn eine atypische Methode zur Berechnung der Compliance verwendet wurde, ist die Begründung / Formel für die neue Methode angegeben. 	Ja: “[...] wir maßen die Medikamenten-Persistenz in Prozent der Patienten, die die Therapie ohne ein Therapieversäumnis von mehr als 30 Tagen vom Zeitpunkt des Versorgungsendes der vorhergehenden Verschreibung während der zwölfmonatigen Nachverfolgungs-Periode nach dem Studienindexdatum fortsetzten.“
<ul style="list-style-type: none"> • Die Forscher gaben eine sachgemäße Erklärung dafür, wie mit (Daten von) Patienten, die Medikamente innerhalb oder zwischen den therapeutischen Klassen wechselten, umgegangen wurde. 	entfällt
<ul style="list-style-type: none"> • Wenn mehrere Medikationen innerhalb einer einzigen Bewertung von Compliance oder Persistenz berücksichtigt wurden, stellten die Forscher eine Begründung und / oder eine Formel für diese Variable bereit. Es wurde der Durchschnitt der MPR / Lücke über verschiedene Medikationen verwendet. 	entfällt
<p>Analyse zur Kontrolle des Einflusses darauf, wie viele Medikamente in einer Variablen kombiniert wurden. Wurde eine weitere Variable generiert, um anzuzeigen, ob die Patienten ein oder mehrere Medikamente zur Diabetes-Behandlung erhielten? Gibt es ein logisches Argument für die Kombination der MPRs? Es könnte angemessener sein, die MPRs für Medikamente, die den gleichen Zustand behandeln, zu kombinieren (z.B. Kombination des MPR für zwei Diabetes-Medikamente), als Kombinationen der MPRs für Medikamente zur Behandlung verschiedener Indikationen.</p>	entfällt
Statistische Analysen	
Im Allgemeinen wird die Verwendung kontinuierlicher Daten zur Messung von Compliance und Persistenz unterstützt.	
<ul style="list-style-type: none"> • Wenn kontinuierliche Daten in kategorische Daten konvertiert wurden, sollten die Gründe für die Auswahl der Schnittpunkte angegeben sein und mit den bestehenden Nachweisen der Compliance für die ausgewählte Population (z. B. Schnittpunkt von 95 % am günstigsten für antiretrovirale Medikamente, aber 80 % für Hypertonie) übereinstimmen. 	Entfällt. Daten über Compliance und Persistenz wurden nicht in kategorische Daten konvertiert.
<ul style="list-style-type: none"> • Die Tests sind angesichts der Ziele, Design und Art der Daten geeignet. 	Ja: “Wir verwendeten Chi-Quadrat-Tests für die Anteile und t-Tests für Mittelwerte, um deskriptive

	<p>Statistiken der Ergebnisse für die Kohorten der Patienten mit Kombinationspräparat-Therapie und der Patienten mit der Therapie mit zwei Tabletten zu vergleichen. Wir schätzten die Differenzen zwischen der Kombinationspräparat-Therapie und der Therapie mit zwei Tabletten bei der Compliance unter Verwendung eines generalisierten, linearen Modells mit der Logarithmus verknüpften Funktion und Gamma-Verteilung und wir schätzten Unterschiede in der Persistenz für eine Kombinationspräparat-Therapie und eine Therapie mit zwei Tabletten, indem eine logistische Regression verwendet wurde. Alle Modelle enthielten demographische Patientendaten, medizinische Komorbiditäten und Risikofaktoren als Kontrollvariablen. Wir verwendeten multivariate logistische Regressionsmodelle, um den Effekt verbesserter Compliance auf das Risiko einer Einweisung ins Krankenhaus, Notaufnahmen und Arztpraxisbesuche aufgrund bluthochdruckbezogener Behandlungen zu bewerten. Unter Verwendung generalisierter linearer Modelle schätzten wir den Effekt einer verbesserten Compliance auf Ausgaben für bluthochdruckbezogene Behandlungen und Medikamente.</p> <p>Die mit dem Logarithmus verknüpfte Funktion und Gamma-Verteilung wurde für generalisierte lineare Modelle benutzt, um auf die schiefe Verteilung der Daten zu den Ausgaben einzugehen. Die Auswertung und die Ausgabenmodelle wurden auf die Studienkohorte des Patienten, auf demographische Daten, auf Ausgaben für das Gesundheitswesen (sechs Monate vor dem Index-Datum gemessen), auf medizinische Komorbiditäten und Risikofaktoren (sechs Monate vor dem Index-Datum gemessen) hin kontrolliert.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Angemessene Anpassungen für Mehrfachvergleiche wurden durchgeführt. 	entfällt
<ul style="list-style-type: none"> • Angemessene Anpassungen der Analysen wurden vorgenommen, wenn die Daten nicht normalverteilt waren. 	Ja: "Die mit dem Logarithmus verknüpfte Funktion und Gamma-Verteilung wurden für generalisierte lineare Modelle benutzt, um auf die schiefe Verteilung der Daten zu den Ausgaben einzugehen."
<ul style="list-style-type: none"> • Berechnungen zu Power und / oder Stichprobengröße sind angegeben und angemessen. 	Nein
<ul style="list-style-type: none"> • Es gab den Versuch, Verzerrungen der Auswahl zu kontrollieren. (z. B. Propensity Scoring). 	Ja, Propensity Scoring.
<ul style="list-style-type: none"> • Wenn der Forscher eine Zuordnung zwischen Compliance oder Persistenz und einer weiteren Variablen auswertete, versuchte der Forscher weitere Variablen zu steuern, welche die Zuordnung hätten durcheinanderbringen können. 	entfällt
<p>Präsentation und Diskussion der Untersuchungsergebnisse</p>	
<p>Ergebnisse</p>	

<ul style="list-style-type: none"> • Die Verteilung der Compliance- oder Persistenz-Variablen wird vorgestellt. 	Ja, im Statistikabschnitt. Schiefe Verteilung.
<ul style="list-style-type: none"> • Test-Statistiken und Konfidenzintervalle werden zusätzlich zu P-Werten adäquat wiedergegeben. 	Ja, siehe Tabelle 2.
<ul style="list-style-type: none"> • Die Anzahl der Studienteilnehmer wird in Tabellen und Diagrammen eindeutig dargestellt. 	Ja, siehe Tabelle 1 und Tabelle 3.
<ul style="list-style-type: none"> • Diagramme wurden mit geeignetem Maßstab erstellt. 	entfällt Es wurden keine Graphiken präsentiert.
Diskussion / Schlussfolgerung	
<ul style="list-style-type: none"> • Auf Einschränkungen wird angemessen hingewiesen und die Auswirkungen der Einschränkungen werden diskutiert. 	<p>Ja: “Die Studie war in mehrfacher Hinsicht eingeschränkt. Die Schwere des Bluthochdrucks konnte nicht bewertet werden und bei den Behandlungskohorten handelte es sich um nicht randomisierte Gruppen. Dadurch wurde die interne Validität der Studie eingeschränkt.</p> <p>Anhand von Medikationswiederverschreibungsmustern, die aus der Datenbank der Apotheke stammten, wurden auch die Persistenz und die Compliance gemessen und nicht anhand von Beobachtungen von Patienten, die ihre Medikamente einnahmen. Da die meisten Patienten für eine Wiederverschreibung der Medikamente aus ihrer eigenen Tasche Zuzahlungen und einen Zeitaufwand zur Ausschreibung des Rezeptes auf sich nehmen, wird der Kauf vermutlich mit dem aktuellen Verbrauch in Zusammenhang stehen. Somit sind Medikationsverschreibungsraten ein akzeptiertes Maß für Persistenz und Compliance.</p> <p>Unsere Studie maß nicht die ganze Komplexität der medikamentösen Therapie des Patienten, den vermuteten Grund für eine geringere Compliance und Persistenz der Kohorte mit der Therapie mit zwei Tabletten. Somit bewerteten wir nicht den direkten Effekt der Komplexität der Therapie auf die Compliance und Persistenz in dieser Studie.</p>
Der Einfluss der Entscheidung, Werte beizubehalten oder zu deckeln, wird diskutiert.	entfällt
Einschränkungen bei Power und Stichprobengröße werden angesprochen.	Nein
<ul style="list-style-type: none"> • Die Ergebnisse dieser Studie werden im Kontext zum vorhandenen Wissen über die Studienteilnehmer eingestuft. <p>Entsprechende Vergleiche der aktuellen Ergebnisse zu solchen ähnlicher Studien werden durchgeführt.</p>	<p>Ja: “Mindestens eine Studie zeigte, dass der Wechsel von einem Statin zu einem anderen eine geringere Compliance und Persistenz ohne zusätzliche Komplexität in der Therapie verursachen kann. Jedoch war die Persistenz von Patienten, die im zwölften Monat umgestellt wurden, nur um 5,9% geringer als die von Patienten, die nicht wechselten; eine Zahl, die weit geringer ist als die 43,4 % niedrigere Persistenz bei Wechslern, die in unserer Studie gefunden wurde. Darüber hinaus lieferte die Thibaud-Studie keine Gründe für die beobachteten Unterschiede zwischen Wechslern und Nicht-Wechslern.</p> <p>Wenngleich ein Propensity-Score-Abgleich angewandt wurde, um Stichproben von Patienten mit einer Kombinationspräparat-Therapie und mit einer Therapie mit zwei Tabletten auszuwählen, die</p>

	hinsichtlich der beobachteten Faktoren ähnlich waren. Patienten, die von einer Kombinationspräparat-Therapie zu einer Therapie mit zwei Tabletten wechselten, könnten sich von Patienten, die bei der Kombinationspräparat-Therapie blieben, in Merkmalen unterscheiden, die nicht registriert wurden und die mit Compliance korrelieren könnten. Wenn beispielsweise eine Änderung des Versicherungsverhältnisses den Wechsel von einer Kombinationspräparat-Therapie zu einer Therapie mit zwei Tabletten veranlassen würde, dann könnten auch Änderungen im Design des Leistungsplans wie Verschreibungs-Zuzahlungsraten die beobachtete Rate von Wiederverschreibungen beeinflussen und daher auch die Persistenz und Compliance. Letztendlich waren die Gründe für einen Wechsel des Patienten von einer Kombinationspräparat-Therapie zu einer Therapie mit zwei Tabletten für eine weitere Stratifikation nicht verfügbar.“
• Die Ergebnisse und Schlussfolgerungen beziehen sich auf die Ziele der Studie.	Ja, die Schlussfolgerung präsentierte die zusammengefassten Ergebnisse zu den vorher angegebenen Zielen (Hypothesen).
Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte • Potenzielle Interessenkonflikte werden ausgeschlossen.	Ja, siehe Deckblatt.

Shaya FT, Dongyi D, Gbarayor CM, Frech-Tamas F, Lau H, Weir M. Predictors of Compliance with Antihypertensive Therapy in a High-Risk Medicaid Population. J Natl Med Assoc 2009; 101 (1): 34-39.

Title/Abstract	
• Der Titel beschreibt und spiegelt das Ziel der Studie wieder.	Ja: „Prädiktoren für die Compliance antihypertensiver Therapie in einer risikoreichen Medicaid-Population“.
• Die Zusammenfassung ist eine kurze, präzise Beschreibung und dem Fachzeitschriften-Standard angemessen.	Ja. Die Zusammenfassung ist eine Kurzfassung der Ziele, Methoden, Ein- und Ausschlusskriterien, Ergebnisse und Schlussfolgerungen der Studie.
• Die Zusammenfassung ist in einem strukturierten Format (passend zur Fachzeitschrift) abgefasst und enthält mindestens: Ziele; Methoden; Ergebnisse; Schlussfolgerungen.	Ja. Die Zusammenfassung gliedert sich wie auf der linken Seite angegeben. Die wichtigsten Ergebnisse werden numerisch angegeben.
• Die Zusammenfassung spiegelt ohne Abweichungen den genauen Inhalt der Studie wieder.	Ja. Es gibt keine Abweichungen zwischen der Zusammenfassung und dem Haupt-Manuskript.
Einführung	
• Die Autor(en) überprüften vernehmlich die einschlägige Literatur bezüglich des adressierten	Ja. Einschlägige Artikel, einschließlich angemessene klinische, epidemiologische Literatur und

Themas. Entsprechende klinische Literatur; Entsprechende Literatur zu Compliance und Persistenz; Entsprechenden Literatur zur Gesundheitsökonomie; Epidemiologische Literatur.	Literatur zur Compliance, veröffentlicht zwischen 1976 und 2007, waren in der Einleitung enthalten.
• Das Ziel der Studie ist deutlich ausgeführt.	Ja: "Zur Erweiterung der bestehenden Beweislage und zur Verbesserung der Aussicht auf Blutdruck-Kontrolle innerhalb einer größtenteils afro-amerikanischen, Medicaid-Hoch-Risiko-Population zielt die aktuelle Studie darauf ab, Prädiktoren der Compliance für eine antihypertensive Therapie mittels Fixdosis-Kombinationstherapie oder einer Therapie, basierend auf einer Zwei-Wirkstoffkomponente, zu identifizieren."
Ziele und Definitionen	
• Die Ziele der Studie sind eindeutig definiert und können leicht als eins der folgenden identifiziert werden: explorativ; deskriptiv; analytisch.	Ja. Das Ziel der Studie wurde eindeutig dargelegt und als "deskriptiv" beschrieben.
• Es gibt eine detaillierte Definition der Variablen zu Compliance und Persistenz, basierend auf einer veröffentlichten und akzeptierten Definition.	Ja. Die abhängige Variable Compliance wurde explizit definiert als ein MPR von mindestens 80 % (Referenz: Burnier, 2006).
• Compliance oder Persistenz ist das primäre "Ergebnis" von Interesse oder	Ja. Compliance war das Hauptzielkriterium.
• Compliance oder Persistenz wird als erklärende oder Kontroll-Variable eingesetzt um die Varianz eines weiteren Ergebnisses zu erklären	Nicht zutreffend.
Design und Methoden	
Design	
• Das Design ist eindeutig angegeben.	Ja: "Retrospektive medizinische und pharmazeutische Verschreibungs-Daten von Medicaid-Patienten aus Maryland, die Angiotensin-konvertierende Enzym-Hemmer (ACE-Hemmer) / Hydrochlorothiazid (HCTZ) oder ACE-Hemmer/Calcium-Kanalblocker als Fixdosiskombinationen oder separate Wirkstoffe während der Zeit vom 1. Januar 2002 bis 31. Dezember 2004 bekommen haben, wurden analysiert."
• Das Design passt zu den Zielen	Ja. Das Design entspricht den Zielen.
Datenquellen	
• Alle Datenquellen sind angemessen beschrieben.	Ja. Diese Studie verwendete Daten aus der Maryland Medicaid Medizin und Pharmazie Verschreibungs-Datenbank, die alle Anspruchs-Informationen für stationäre und ambulante Patienten und Apotheken-Dienstleistungen aufbewahrt, die an den Staat übermittelt wurden.
• Der Zeitrahmen für die Daten ist eindeutig angegeben.	Ja. 1. Januar 2002 bis 31. Dezember 2004
• Die Methoden zur Zusammenstellung der Population sind gut beschrieben.	Ja. Der Auswahl die Stichprobe ist unter Angabe der Ein- und Ausschlusskriterien gut beschrieben.
• Die Daten wurden angemessen bereinigt (d.h., fehlerhafte Daten wurden berichtigt oder entfernt)	Nein

• Es gibt Belege für die Zuverlässigkeit / Richtigkeit der Daten.	Ja. Diese Studie verwendete Daten aus der Maryland Medicaid Medizin und Pharmazie Verschreibungs-Datenbank, die alle Anspruchs-Informationen für stationäre und ambulante Patienten und Apotheken-Dienstleistungen aufbewahrt, die an den Staat übermittelt wurden.
Ein- und Ausschlusskriterien	
• Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie sind eindeutig ausgeführt.	Ja: "Um in die Studie aufgenommen zu werden, mussten Patienten mindestens 1 Jahr einer Nachverfolgungs-Phase nach Einleitung der antihypertensiven Kombinations-Therapie mit Angiotensin-konvertierendem Enzym-Hemmer (ACE-Hemmer) / Hydrochlorothiazide (HCTZ) oder Kalziumkanalblocker (CCB) aufweisen. Wir schlossen alle mit vorheriger blutdrucksenkender Monotherapie oder vorheriger Verwendung von anderen Fixdosis-Kombinationstherapien in den ersten 6 Monaten zwischen dem 1. Januar 2002 und 30. Juni 2002 aus, um eine Kohorte von Neufällen zu erhalten."
• Die Begründung für diese Kriterien wird dargelegt.	Nicht zutreffend. Die Kriterien resultieren aus den untersuchten Indikationen, den Interventionen, dem Design und den Ergebnissen.
• Die Methode, mit der die Forscher Studienteilnehmer auf Erfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien überprüfen, ist angegeben und angemessen.	Nein
Im Verlauf der Studie wurde kontinuierlich die Eignung bezüglich der Medikamentenerstattung überprüft.	Ja. "Patienten, die im Zeitraum vom 1. Januar 2002 bis 31. Dezember 2004 kontinuierlich in Medicaid registriert waren, wurden in die Studie einbezogen."
• Es lagen genügend Patientendaten vor, um eine gültige Schätzung der Compliance durchführen zu können.	Ja. Dies wird durch das folgende Einschlusskriterium definiert: "Um in die Studie aufgenommen zu werden, mussten die Patienten mindestens 1 Jahr einer Nachverfolgungs-Phase nach Einleitung der antihypertensiven Kombinations-Therapie aufweisen."
• Für Studien mit Patienten, die neu auf ein Medikations-Schema eingestellt wurden, gab es eine Auswertung von Daten aus einem ausreichend langen Zeitraum vor Einschluss, um sicherzustellen, dass die Patienten tatsächlich medikamentennaiv waren.	Ja. "Wir schlossen alle mit vorheriger blutdrucksenkender Monotherapie oder vorheriger Verwendung von anderen Fixdosis-Kombinationstherapien in den ersten 6 Monaten zwischen dem 1. Januar 2002 und 30. Juni 2002 aus, um eine Kohorte von Neufällen zu erhalten."
• Die Dauer des Studienzeitraums ist den Zielen der Studie angemessen.	Ja. 12 Monate scheint eine angemessene Dauer zur Messung der Compliance zu sein.
• Es gibt Belege bezüglich der Einhaltung des Datenschutzes.	Ja. Retrospektive Daten-Analyse. Diese Studie verwendete Daten aus der Maryland Medicaid Medizin und Pharmazie Verschreibungs-Datenbank, die alle Anspruchs-Informationen für stationäre und ambulante Patienten und Apotheken-Dienstleistungen aufbewahrt, die an den Staat übermittelt wurden.
• Das Matching, falls für das Studiendesign geeignet, ist gut beschrieben. Matching-Strategien minimieren das Verzerrungspotential; zur Kontrolle der Auswahl-Verzerrung wurden Propensity Scores eingesetzt.	Nein
Bestimmung der Compliance	

<ul style="list-style-type: none"> Die Methoden zur Berechnung der Compliance- oder Persistenz-Variablen werden eindeutig beschrieben. 	Ja: "Compliance wurde definiert als Medikationsverfügbarkeitsverhältnis (MPR) von 80 % oder höher. Das MPR wurde als der Anteil der kumulierten Versorgungs-Tage mit dem Medikament außerhalb des Nachverfolgungs-Zeitraums berechnet. Ein MPR niedriger als 80 % wurde als Nicht-Compliance betrachtet."
<ul style="list-style-type: none"> Die Bestimmung entspricht der zuvor beschriebenen Definition. Deuten die Ziele darauf hin, dass in der Studie die Compliance bestimmt werden soll, aber tatsächlich die Persistenz erfasst wird? 	Ja. Compliance wird gemessen, wie angegeben.
<ul style="list-style-type: none"> Zur Berechnung der Compliance werden Standardmethoden verwendet. Kontinuierliche Messung der Medikations-Verfügbarkeit / Medikationsverfügbarkeitsverhältnis (MPR). Die Forscher erklärten, wie sie Werte größer 1 behandelten. 	Ja. Die Medikamenten-Compliance wurde durch den MPR über zwölf Monate gemessen. Der Umgang mit Werten größer als 1 wurde nicht erwähnt.
<ul style="list-style-type: none"> Wurden die Werte beibehalten oder in 1 konvertiert? Lücken-Methoden (kontinuierliche Messung der Medikations-Lücken). Die Forscher erklärten, wie sie negative Lücken-Werte behandelten. 	Nein
<ul style="list-style-type: none"> Wurden die Werte beibehalten oder in 0 konvertiert (keine Lücke)? Anteil der erfassten Tage. 	Nein
<ul style="list-style-type: none"> Standardmethoden zur Berechnung der Persistenz Wenn eine atypische Methode zur Berechnung der Compliance verwendet wurde, ist die Begründung / Formel für die neue Methode angegeben. 	Nicht zutreffend.
<ul style="list-style-type: none"> Die Forscher gaben eine sachgemäße Erklärung dafür, wie mit (Daten von) Patienten, die Medikamente innerhalb oder zwischen den therapeutische Klassen wechselten, umgegangen wurde. 	Nicht zutreffend.
<ul style="list-style-type: none"> Wenn mehrere Medikationen innerhalb einer einzigen Bewertung von Compliance oder Persistenz berücksichtigt wurden, stellten die Forscher eine Begründung und / oder eine Formel für diese Variable bereit. Es wurde der Durchschnitt der MPR / Lücke über verschiedene Medikationen verwendet. 	Nicht zutreffend.
<ul style="list-style-type: none"> Die kontrollierte Analyse für den Einfluss darauf, wie vielen Medikamente in eine einzelne Variable zusammengefasst wurden. Analyse zur Kontrolle des Einflusses darauf, wie viele Medikamente in einer Variablen kombiniert wurden. Wurde eine weitere Variable generiert, um anzuzeigen, ob die Patienten ein oder mehrere Medikamente zur Diabetes-Behandlung erhielten? Gibt es ein logisches Argument für die Kombination der MPRs? Es könnte angemessener sein die MPRs für Medikamente die den gleichen Zustand behandeln zu kombinieren (z.B. Kombination des MPR für zwei Diabetes-Medikamente) als Kombinationen der MPRs für Medikamente zur Behandlung verschiedener Indikationen. 	Nicht zutreffend.

Statistische Analysen	
Im Allgemeinen wird die Verwendung kontinuierlicher Daten zur Messung von Compliance und Persistenz unterstützt.	
<ul style="list-style-type: none"> • Wenn kontinuierliche Daten in kategorische Daten konvertiert wurden, sollten die Gründe für die Auswahl der Schnittpunkte angegeben sein und mit den bestehenden Nachweisen der Compliance für die ausgewählte Population (z. B. Schnitt-Punkt von 95 % am günstigsten für antiretrovirale Medikament, aber 80 % für Hypertonie) übereinstimmen. 	Ja. "Weniger als 80 % der MPR galt als Nicht-Compliance." (Hypertonie)
<ul style="list-style-type: none"> • Die Tests sind angesichts der Ziele, Design und Art der Daten geeignet. 	Ja: "Bivariate Analysen wurden durchgeführt, gefolgt von multivariaten Regressionsmodellen, um die Compliance je nach Art der Kombinations-therapie vorherzusagen und zwar nach Alter, Rasse, Geschlecht und allgemeinem Morbiditäts-Profil, basierend auf CCI. SAS Version 9.1 Software (SAS Institute, Cary, North Carolina) wurde verwendet, um alle statistische Analysen durchzuführen. Wir setzten die statistische Signifikanz bei einem p-Wert von < 0,05 fest. Die Wahrscheinlichkeit der Compliance gegenüber der Nicht-Compliance wurde mit Hilfe einer multivariaten logistischen Regression verglichen."
<ul style="list-style-type: none"> • Angemessene Anpassungen für Mehrfachvergleiche wurden durchgeführt. 	Nicht zutreffend.
<ul style="list-style-type: none"> • Angemessene Anpassungen der Analysen wurden vorgenommen, wenn die Daten nicht normalverteilt waren. 	Nein
<ul style="list-style-type: none"> • Berechnungen zu Power und / oder Stichprobengröße sind angegeben und angemessen. 	Nein
<ul style="list-style-type: none"> • Es gab den Versuch, Verzerrungen der Auswahl zu kontrollieren. (z. B. Propensity Scoring). 	Nein
<ul style="list-style-type: none"> • Wenn der Forscher eine Zuordnung zwischen Compliance oder Persistenz und einer weiteren Variablen auswertete, versuchte der Forscher weitere Variablen zu steuern, welche die Zuordnung hätten durcheinanderbringen können. 	Ja: "Als unabhängige Variablen in der Studie wurden Alter, Geschlecht, Rasse, Charlson Komorbiditäts-Index (CCI) und die Verwendung von Fixdosis-Kombinationstherapie oder einer Therapie basierend auf einer Zwei-Wirkstoffkomponente ausgewertet."
Präsentation und Diskussion der Untersuchungsergebnisse	
Ergebnisse	
<ul style="list-style-type: none"> • Die Verteilung der Compliance- oder Persistenz-Variablen wird vorgestellt. 	Nein
<ul style="list-style-type: none"> • Test-Statistiken und Konfidenzintervalle werden zusätzlich zu P-Werten adäquat wiedergegeben 	Ja, siehe Tabelle 2
<ul style="list-style-type: none"> • Die Anzahl Studienteilnehmer wird in Tabellen und Diagramme eindeutig dargestellt. 	Ja, siehe Tabelle 1
<ul style="list-style-type: none"> • Diagramme wurden mit geeignetem Maßstab erstellt. 	Nicht zutreffend. Es wurden keine Diagramme dargestellt.
Diskussion / Schlussfolgerung	

<ul style="list-style-type: none"> • Auf Einschränkungen wird angemessen hingewiesen und die Auswirkungen der Einschränkungen werden diskutiert. 	<p>Ja: "Es gibt jedoch Einschränkungen. Medicaid-Empfänger sind für die Gesamtbevölkerung nicht repräsentativ. Daher sind die Ergebnisse dieser Studie nicht auf die gesamte US-Bevölkerung übertragbar. Den Medicaid-Daten fehlen Informationen über andere mögliche Störfaktoren, die in unserem statistischen Modell hätten eingeschlossen werden können. Hier handelt es sich um frei verkäufliche Medikamente, Rauchen, Ernährung und Umwelteinflüsse, die gegebenenfalls unbeachtete Variablenverzerrungen ergeben. Außerdem sind die Daten von der Genauigkeit der administrativen Kodierung von Dienstleistungen und von den Medikamenten, die im Bewertungszeitraum angewandt wurden, abhängig."</p>
<p>Der Einfluss der Entscheidung, Werte beizubehalten oder zu deckeln, wird diskutiert.</p>	<p>Nicht zutreffend.</p>
<p>Einschränkungen bei Power und Stichprobengröße werden angesprochen</p>	<p>Ja. "Bemerkenswerte Stärken dieser Studie sind die zahlreichen verfügbaren Daten aus der Datenbank Medicaid. Diese bietet eine große Stichprobengröße und die Möglichkeit, Rezept-Daten abzurufen, welche widerspiegeln, was von der Apotheke pro Begünstigtem ausgegeben wurde."</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Die Ergebnisse dieser Studie werden im Kontext zum vorhandenen Wissen über die Studienteilnehmer eingestuft. Entsprechende Vergleiche der aktuellen Ergebnisse zu solchen ähnlicher Studien werden durchgeführt. 	<p>Ja: "Diese Auswertung entspricht Ergebnissen in anderen Studien und verdient sicherlich Aufmerksamkeit auf Seiten der Krankheits-Intervention und der Management-Programme für Medicaid. [...] Dieses Ergebnis steht im Einklang mit anderen Studien, die die Wichtigkeit einer nachhaltigen Patient-Arzt-Beziehung als Mittel zur Verringerung der Probleme im Zusammenhang mit Nicht-Compliance hinsichtlich der Medikamente näher ausführen. [...] Allerdings haben mehrere Studien dokumentiert, dass ein patientenbezogener Faktor, der wahrscheinlich die Behandlungs-Compliance beeinflusst, die Verbraucherfreundlichkeit der verschriebenen Dosis-Zuteilung ist."</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Die Ergebnisse und Schlussfolgerungen beziehen sich auf die Ziele der Studie. 	<p>Ja, die Schlussfolgerung präsentiert die zusammengefassten Ergebnisse für die zuvor genannten Ziele.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte • Potenzielle Interessenkonflikte werden ausgeschlossen. 	<p>Nein</p>

Sicras Mainar A, Galera Llorca J, Munoz Ortí G, Navarro Artieda R. Influence of compliance on the incidence of cardiovascular events and health costs when using single-pill fixed-dose combinations for the treatment of hypertension. *Med Clin (Barc.)* 2011;136(5):183-191

[Exzerpte stammen aus der deutschen Übersetzung des spanischen Originalartikels]

Titel / Zusammenfassung	
<ul style="list-style-type: none"> • Der Titel beschreibt und spiegelt das Ziel der Studie wider. 	<p>Ja: „Einfluss der Compliance auf die Inzidenz von kardiovaskulären Ereignissen und die Gesundheitskosten bei Verwendung von</p>

	Fixdosiskombinationen zur Behandlung der arteriellen Hypertonie“
<ul style="list-style-type: none"> Die Zusammenfassung ist eine kurze, präzise Beschreibung und dem Fachzeitschriften-Standard angemessen. 	Ja. Das Abstract ist eine kurze Zusammenfassung der Ziele, Methoden, Ergebnisse und Schlussfolgerung der Studie.
<ul style="list-style-type: none"> Die Zusammenfassung ist in einem strukturierten Format (passend zur Fachzeitschrift) abgefasst und enthält mindestens: Ziele; Methoden; Ergebnisse; Schlussfolgerungen. 	Ja. Das Abstract ist, wie links spezifiziert, strukturiert und stellt die Ziele, die eingesetzten Methoden, die Ergebnisse und die Schlussfolgerung dar. Die Hauptresultate sind numerisch angegeben.
<ul style="list-style-type: none"> Die Zusammenfassung spiegelt ohne Abweichungen den genauen Inhalt der Studie wider. 	Ja: Es gibt keine Diskrepanzen zwischen dem Abstract und dem Haupttext.
Einführung	
<ul style="list-style-type: none"> Der/die Autor(en) überprüfte(n) vernehmlich die einschlägige Literatur bezüglich des adressierten Themas. Entsprechende klinische Literatur; Entsprechende Literatur zu Compliance und Persistenz; Entsprechenden Literatur zur Gesundheitsökonomie; Weitere _____ (bitte angeben). 	Ja. Relevante klinische und epidemiologische Literatur sowie Literatur zu Compliance und Persistenz (inklusive der Meta-Analyse von Bangalore) aus den Jahren 2002 bis 2009 wurde in der Einleitung berücksichtigt.
<ul style="list-style-type: none"> Das Ziel der Studie ist deutlich ausgeführt. 	Ja: „Bestimmung der Inzidenz von kardiovaskulären Ereignissen (KVE) und Gesundheitskosten in Abhängigkeit von Compliance, Therapiepersistenz und Blutdruckkontrolle bei Patienten, die Fixdosiskombinationen (FDC) verglichen mit freien Kombinationen (FK) zur Behandlung der arteriellen Hypertonie erhielten.“
Ziele und Definitionen	
<ul style="list-style-type: none"> Die Ziele der Studie sind eindeutig definiert und können leicht als eines der folgenden identifiziert werden: explorativ; deskriptiv; analytisch. 	Ja. Die Ziele der Studie wurden klar dargestellt und sind „deskriptiv“.
<ul style="list-style-type: none"> Es gibt eine detaillierte Definition der Variablen zu Compliance und Persistenz, basierend auf einer veröffentlichten und akzeptierten Definition. 	Ja. „Die Compliance war definiert als Grad der Übereinstimmung des Verhaltens eines Patienten mit den Anweisungen des behandelnden Arztes in Bezug auf die Einnahme der Medikation.“ – „Die Therapiepersistenz war definiert als die Zeit in Wochen, während der die Initialbehandlung nicht abgebrochen und der Patient nicht auf eine andere Medikation umgestellt wurde, und musste mindestens 30 Tage ab der erstmaligen Verordnung betragen.“
<ul style="list-style-type: none"> Compliance oder Persistenz ist das primäre "Ergebnis" von Interesse oder 	Nein.
<ul style="list-style-type: none"> Compliance oder Persistenz wird als erklärende oder Kontroll-Variable eingesetzt, um die Varianz eines weiteren Ergebnisses zu erklären. 	Ja. „Bestimmung der Inzidenz von kardiovaskulären Ereignissen (KVE) und Gesundheitskosten in Abhängigkeit von Compliance, Therapiepersistenz

	und Blutdruckkontrolle bei Patienten, die Fixdosiskombinationen (FDC) verglichen mit freien Kombinationen (FK) zur Behandlung der arteriellen Hypertonie erhielten.“
Design und Methoden	
Design	
• Das Design ist eindeutig angegeben.	Ja. „Die Studie war eine multizentrische naturalistische Längsschnitt-Beobachtungsstudie auf der Basis der Auswertung von elektronischen Krankenakten ambulant und stationär behandelter Patienten.“
• Das Design passt zu den Zielen.	Ja. Das Design passt zu den Zielen.
Daten Quellen	
• Alle Datenquellen sind angemessen beschrieben.	Ja. „Die Studienpopulation umfasste Patienten in sechs Primärversorgungszentren (Apenins-Montigalà, Morera, Pomar, Montgat-Tiana, Nova Lloreda, La Riera und Martí-Julià), die von Badalona Serveis Assistencials S.A. betrieben werden. Es wurden Daten über den Verbrauch der Ressourcen von zwei klinischen Referenzzentren, des Hospital Municipal de Badalona und des Hospital Germans Trias i Pujol (fachärztliche Versorgung), erhoben.“
• Der Zeitrahmen für die Daten ist eindeutig angegeben.	Ja. „In die Studie wurden alle Patienten einbezogen, die im Zeitraum vom 1. Januar bis 31. Dezember 2006 eine Kombinationstherapie mit Fixdosiskombinationen oder freien Kombinationen begannen. [...]Die Patienten wurden ab dem Beginn ihrer Behandlung über 24 Monate (2 Jahre) nachbeobachtet.“
• Die Methoden zur Zusammenstellung der Population sind gut beschrieben.	Ja. „In die Studie wurden alle Patienten einbezogen, die die folgenden Voraussetzungen erfüllten: a) Alter über 30 Jahre, b) Diagnose „Arterielle Hypertonie“ 5 Jahre bis 12 Monate vor Studienbeginn gestellt, c) regelmäßige Einhaltung des in den Zentren etablierten Protokolls bzw. der Leitlinien für Patienten mit kardiovaskulärem Risiko, d) Einschreibung im Programm für chronische Erkrankungen, um die ärztlichen Verordnungen zu erhalten (mit Dokumentation der Tagesdosis, des Dosierungsintervalls und der Therapiedauer), e) Abgabe von mehr als 5 Arzneimittelbehältnissen während des Studienzeitraums und f) nur Patienten mit Neuverordnungen von ACEI/DIU oder AIIA/DIU als Fixkombination (zwei Wirkstoffe in einer Tablette) oder freie Kombination (zwei Tabletten mit verschiedenen Wirkstoffen) ohne Einnahme weiterer Antihypertensiva. Ausgeschlossen wurden Patienten, die zu anderen Primärversorgungszentren wechselten, Verstorbene, aus der Studienregion verlegte Patienten und Patienten, die nur Fachärzte konsultierten.“

<ul style="list-style-type: none"> Die Daten wurden angemessen bereinigt (d.h., fehlerhafte Daten wurden berichtigt oder entfernt) 	Nein
<ul style="list-style-type: none"> Es gibt Belege für die Zuverlässigkeit / Richtigkeit der Daten. 	Ja. „Vor der Analyse wurden die Daten, insbesondere die Daten aus den elektronischen Patientenakten, sorgfältig auf ihre Häufigkeitsverteilung und mögliche Aufzeichnungs- oder Kodierungsfehler überprüft. Die Vertraulichkeit der Daten wurde gemäß den Bestimmungen des spanischen Datenschutzgesetzes (15/1999 vom 13. Dezember 1999) sichergestellt, und die Studie wurde von der Ethikkommission des Hospital Universitario Germans Trias i Pujol de Badalona genehmigt.“
Ein- und Ausschlusskriterien	
<ul style="list-style-type: none"> Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie sind eindeutig ausgeführt. 	Ja. Vergleiche die Methoden für die Stichprobenauswahl.
<ul style="list-style-type: none"> Die Begründung für diese Kriterien wird dargelegt. 	Nicht zutreffend. Die Kriterien resultieren aus der untersuchten Indikation, den Interventionen, dem Design und den Ergebnissen.
<ul style="list-style-type: none"> Die Methode, mit der die Forscher Studienteilnehmer auf Erfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien überprüfen, ist angegeben und angemessen. 	Nein
Im Verlauf der Studie wurde kontinuierlich die Eignung bezüglich der Medikamentenerstattung überprüft.	Nein
<ul style="list-style-type: none"> Es lagen genügend Patientendaten vor, um eine gültige Schätzung der Compliance durchführen zu können. 	Ja. „Der Zeitraum vom Datum der Aufnahme in die Datenbanken bis zum letzten verfügbaren Arztbesuch und die in dieser Zeit erfolgten Verordnungen bzw. Arzneimittelabgaben wurden quantifiziert.“
<ul style="list-style-type: none"> Für Studien mit Patienten, die neu auf ein Medikations-Schema eingestellt wurden, gab es eine Auswertung von Daten aus einem ausreichend langen Zeitraum vor Einschluss, um sicherzustellen, dass die Patienten tatsächlich medikamentennaiv waren. 	Nicht zutreffend
<ul style="list-style-type: none"> Die Dauer des Studienzeitraums ist den Zielen der Studie angemessen. 	Ja. 24 Monate.
<ul style="list-style-type: none"> Es gibt Belege bezüglich der Einhaltung des Datenschutzes. 	Ja. „Die Vertraulichkeit der Daten wurde gemäß den Bestimmungen des spanischen Datenschutzgesetzes (15/1999 vom 13. Dezember 1999) sichergestellt, und die Studie wurde von der Ethikkommission des Hospital Universitario Germans Trias i Pujol de Badalona genehmigt.“
<ul style="list-style-type: none"> Das Matching, falls für das Studiendesign geeignet, ist gut beschrieben. Matching-Strategien minimieren das Verzerrungspotential; zur Kontrolle der Auswahl-Verzerrung wurden Propensity Scores eingesetzt. 	Nein
Bestimmung der Compliance	
<ul style="list-style-type: none"> Die Methoden zur Berechnung der Compliance- oder Persistenz-Variablen werden eindeutig beschrieben. 	Ja. Compliance: „Der Prozentsatz der Compliance während dieses Zeitraums wurde als Quotient zwischen der Gesamtzahl der abgegebenen Tabletten und der Gesamtzahl der verordneten Tabletten berechnet, wobei davon ausgegangen wurde, dass die Abgabe des Arzneimittels (das Abholen der Medikation in der Apotheke) nicht

	gleichbedeutend mit der tatsächlichen Einnahme, jedoch eng damit verbunden ist. Persistenz: Die Therapiepersistenz war definiert als die Zeit in Wochen, während der die Initialbehandlung nicht abgebrochen und der Patient nicht auf eine andere Medikation umgestellt wurde, und musste mindestens 30 Tage ab der erstmaligen Verordnung betragen.“
<ul style="list-style-type: none"> Die Bestimmung entspricht der zuvor beschriebenen Definition. Deuten die Ziele darauf hin, dass in der Studie die Compliance bestimmt werden soll, aber tatsächlich die Persistenz erfasst wird?	Ja. Die Messungen passen zu den zuvor beschriebenen Definitionen.
<ul style="list-style-type: none"> Zur Berechnung der Compliance werden Standardmethoden verwendet. Kontinuierliche Messung der Medikations-Verfügbarkeit / Medikationsverfügbarkeitsverhältnis (MPR). Die Forscher erklärten, wie sie Werte größer 1 behandelten.	Ja. „Der Prozentsatz der Compliance während dieses Zeitraums wurde als Quotient zwischen der Gesamtzahl der abgegebenen Tabletten und der Gesamtzahl der verordneten Tabletten berechnet“
<ul style="list-style-type: none"> Wurden die Werte beibehalten oder in 1 konvertiert? Lücken-Methoden (kontinuierliche Messung der Medikations-Lücken). Die Forscher erklärten, wie sie negative Lücken-Werte behandelten.	Nicht zutreffend
<ul style="list-style-type: none"> Wurden die Werte beibehalten oder in 0 konvertiert (keine Lücke)? Anteil der erfassten Tage.	Nicht zutreffend
Standardmethoden zur Berechnung der Persistenz <ul style="list-style-type: none"> Wenn eine atypische Methode zur Berechnung der Compliance verwendet wurde, ist die Begründung / Formel für die neue Methode angegeben. 	Ja
<ul style="list-style-type: none"> Die Forscher gaben eine sachgemäße Erklärung dafür, wie mit (Daten von) Patienten, die Medikamente innerhalb oder zwischen den therapeutische Klassen wechselten, umgegangen wurde. 	Nicht zutreffend
<ul style="list-style-type: none"> Wenn mehrere Medikationen innerhalb einer einzigen Bewertung von Compliance oder Persistenz berücksichtigt wurden, stellten die Forscher eine Begründung und / oder eine Formel für diese Variable bereit. Es wurde der Durchschnitt der MPR / Lücke über verschiedene Medikationen verwendet.	Nicht zutreffend
Analyse zur Kontrolle des Einflusses darauf, wie viele Medikamente in einer Variablen kombiniert wurden. Wurde eine weitere Variable generiert, um anzuzeigen, ob die Patienten ein oder mehrere Medikamente zur Diabetes-Behandlung erhielten? Gibt es ein logisches Argument für die Kombination der MPRs? Es könnte angemessener sein, die MPRs für Medikamente, die den gleichen Zustand behandeln, zu kombinieren (z.B. Kombination des MPR für zwei Diabetes-Medikamente), als Kombinationen der MPRs	Nicht zutreffend

für Medikamente zur Behandlung verschiedener Indikationen.	
Statistische Analysen	
Im Allgemeinen wird die Verwendung kontinuierlicher Daten zur Messung von Compliance und Persistenz unterstützt.	
<ul style="list-style-type: none"> • Wenn kontinuierliche Daten in kategorische Daten konvertiert wurden, sollten die Gründe für die Auswahl der Schnittpunkte angegeben sein und mit den bestehenden Nachweisen der Compliance für die ausgewählte Population (z. B. Schnittpunkt von 95 % am günstigsten für antiretrovirale Medikamente, aber 80 % für Hypertonie) übereinstimmen. 	Zusätzlich zu stetigen Daten zur Compliance wurden kategorisierte Daten präsentiert. Ja. „Als Patienten mit hoher Compliance galten Patienten mit Werten ≥ 80 %, als mittlere Compliance Werte von 50-79 % und als niedrige Compliance Werte < 50 %.“
<ul style="list-style-type: none"> • Die Tests sind angesichts der Ziele, Design und Art der Daten geeignet. 	Ja. „Eine deskriptive, univariate statistische Analyse mit Mittelwerten, Standardabweichung (SD) und 95%-Konfidenzintervallen (95%-KI) wurde durchgeführt, und die Normalverteilung wurde mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test überprüft. Zur Quantifizierung der Therapiepersistenz wurde die Proportional-Hazards-Methode nach Cox (Zeitmedian) verwendet. Die bivariate Analyse erfolgte mittels t-Test nach Student, ANOVA, Chi-Quadrat, linearer Korrelation nach Pearson, nichtparametrischem Mann-Whitney-Wilcoxon-Test und Mittelwertvergleich für ungepaarte Gruppen. Eine logistische Regressionsanalyse wurde für die kategorische Variable Fixdosis und Blutdruckkontrolle (abhängige Variablen) mit Enter-Verfahren (Wald-Statistik) durchgeführt. Der Vergleich der ambulanten und stationären Kosten erfolgte gemäß den Empfehlungen von Thompson und Barber ²⁷ mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Geschlecht, Alter, Ressourcenverbrauchsbereichen und Charlson-Index als Kovariablen (Verfahren: Schätzung von Randmittelwerten, Bonferroni-Korrektur). Für die statistischen Analysen wurde das Programm SPSSWIN, Version 17, verwendet. Das statistische Signifikanzniveau lag bei $p < 0,05$.“
<ul style="list-style-type: none"> • Angemessene Anpassungen für Mehrfachvergleiche wurden durchgeführt. 	Nicht zutreffend
<ul style="list-style-type: none"> • Angemessene Anpassungen der Analysen wurden vorgenommen, wenn die Daten nicht normalverteilt waren. 	Ja. „die Normalverteilung wurde mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test überprüft [...]Die bivariate Analyse erfolgte mittels t-Test nach [...], nichtparametrischem Mann-Whitney-Wilcoxon-Test“
<ul style="list-style-type: none"> • Berechnungen zu Power und / oder Stichprobengröße sind angegeben und angemessen. 	Nein
<ul style="list-style-type: none"> • Es gab den Versuch, Verzerrungen der Auswahl zu kontrollieren. (z. B. Propensity Scoring). 	Nein
<ul style="list-style-type: none"> • Wenn der Forscher eine Zuordnung zwischen Compliance oder Persistenz und einer weiteren Variablen auswertete, versuchte der Forscher weitere Variablen zu steuern, welche die Zuordnung hätten 	Ja, mit Einschränkungen: „Eine logistische Regressionsanalyse wurde für die kategorische Variable Fixdosis und Blutdruckkontrolle (abhängige Variablen) mit Enter-Verfahren (Wald-

durcheinanderbringen können.	Statistik) durchgeführt. Der Vergleich der ambulanten und stationären Kosten erfolgte gemäß den Empfehlungen von Thompson und Barber mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Geschlecht, Alter, Ressourcenverbrauchsbereichen und Charlson-Index als Kovariablen (Verfahren: Schätzung von Randmittelwerten, Bonferroni-Korrektur).“
Präsentation und Diskussion der Untersuchungsergebnisse	
Ergebnisse	
• Die Verteilung der Compliance- oder Persistenz-Variablen wird vorgestellt.	Nein
• Test-Statistiken und Konfidenzintervalle werden zusätzlich zu P-Werten adäquat wiedergegeben.	Ja, siehe Tabelle 4.
• Die Anzahl der Studienteilnehmer wird in Tabellen und Diagrammen eindeutig dargestellt.	Ja
• Diagramme wurden mit geeignetem Maßstab erstellt.	Ja
Diskussion / Schlussfolgerung	
• Auf Einschränkungen wird angemessen hingewiesen und die Auswirkungen der Einschränkungen werden diskutiert.	Ja. „Die möglichen Einschränkungen der Studie betreffen die Kategorisierung der Erkrankung, die mögliche Verzerrung bei der Klassifikation der Patienten, die Auswahl der Wirkstoffgruppen und die operative Messung der Kosten. Daher zeigen sich in dieser Arbeit die natürlichen Einschränkungen retrospektiver Studien, wie zum Beispiel die Untererfassung der Erkrankung oder die mögliche Variabilität der Ärzte und Patienten, da es sich um ein Beobachtungsdesign handelt.“
Der Einfluss der Entscheidung, Werte beizubehalten oder zu deckeln, wird diskutiert.	Nicht zutreffend
Einschränkungen bei Power und Stichprobengröße werden angesprochen.	Nein
• Die Ergebnisse dieser Studie werden im Kontext zum vorhandenen Wissen über die Studienteilnehmer eingestuft. Entsprechende Vergleiche der aktuellen Ergebnisse zu solchen ähnlicher Studien werden durchgeführt.	Ja. „Diese Ergebnisse sind zum Beispiel vergleichbar mit den Resultaten von Bramley et al., die bestätigen, dass bei Patienten mit hoher Compliance die Wahrscheinlichkeit einer guten Blutdruckeinstellung um 45 % höher ist.“
• Die Ergebnisse und Schlussfolgerungen beziehen sich auf die Ziele der Studie.	Ja. Es wird Bezug zu allen eingangs formulierten Fragestellungen genommen.
Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte • Potenzielle Interessenkonflikte werden ausgeschlossen.	Ja, siehe Interessenskonflikte.

Taylor AA, Shoheiber O. Adherence to antihypertensive therapy with fixed-dose amlodipine besylate/benazepril HCl versus comparable component-based therapy. *Congest Heart Fail* 2003;9(6):324-32

Titel / Zusammenfassung	
<ul style="list-style-type: none"> • Der Titel beschreibt und spiegelt das Ziel der Studie wider. 	<p>Ja. “Adhärenz zu blutdrucksenkender Therapie mit festdosiertem Amlodipinbesilat/Benazepril-HCl im Gegensatz zu einer vergleichbaren komponentenbasierenden Therapie.”</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Die Zusammenfassung ist eine kurze, präzise Beschreibung und dem Fachzeitschriften-Standard angemessen. 	<p>Ja. Die Zusammenfassung ist eine kurze Übersicht der Ziele, Methoden, Ergebnisse und Schlussfolgerungen der Studie.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Die Zusammenfassung ist in einem strukturierten Format (passend zur Fachzeitschrift) abgefasst und enthält mindestens: Ziele; Methoden; Ergebnisse; Schlussfolgerungen. 	<p>Ja (unter Vorbehalt). Die Zusammenfassung ist nicht genau so wie auf der linken Seite angegeben gegliedert; sie gibt aber die Ziele der retrospektiven Vergleichsstudie, die verwendeten Methoden und die Ergebnisse an. Die Hauptergebnisse werden deskriptiv angegeben.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Die Zusammenfassung spiegelt ohne Abweichungen den genauen Inhalt der Studie wider. 	<p>Ja. Es gibt keine Unstimmigkeiten zwischen der Zusammenfassung und dem Hauptteil der Publikation.</p>
Einführung	
<ul style="list-style-type: none"> • Der/die Autor(en) überprüfte(n) vernehmlich die einschlägige Literatur bezüglich des adressierten Themas. Entsprechende klinische Literatur; Entsprechende Literatur zu Compliance und Persistenz; Entsprechenden Literatur zur Gesundheitsökonomie; Weitere _____ (bitte angeben). 	<p>Ja. Relevante Artikel, einschließlich geeigneter klinische Literatur sowie Literatur über Adhärenz und Wirtschaftlichkeit, welche zwischen 1997 und 2003 veröffentlicht wurden, wurden in der Einleitung genannt.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Das Ziel der Studie ist deutlich ausgeführt. 	<p>Ja. „Wir stellten die Hypothese auf, dass die Adhärenz bei Personen höher sein wird, die ein festdosiertes, einmal täglich zu nehmendes Kombinationspräparat in Form einer einzigen Pille zur Blutdruckkontrolle erhalten als Personen in einer ähnlichen Behandlung mit zwei verschiedenen Medikamenten.“</p>
Ziele und Definitionen	
<ul style="list-style-type: none"> • Die Ziele der Studie sind eindeutig definiert und können leicht als eines der folgenden identifiziert werden: explorativ; deskriptiv; analytisch. 	<p>Ja. Das Ziel dieser Studie wurde klar genannt und wurde als „deskriptiv“ bezeichnet.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Es gibt eine detaillierte Definition der Variablen zu Compliance und Persistenz, basierend auf einer veröffentlichten und akzeptierten Definition. 	<p>Ja. Die Variable Compliance ist deutlich als das Medikationsverfügbarkeitsverhältnis (<i>medication possession ratio</i>, MPR), die häufigste Methode, definiert.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Compliance oder Persistenz ist das primäre "Ergebnis" von Interesse oder 	<p>Ja. „Das primäre Ziel war die Bewertung der Medikationsadhärenz.“</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Compliance oder Persistenz wird als erklärende oder 	<p>Nicht zutreffend.</p>

Kontroll-Variable eingesetzt, um die Varianz eines weiteren Ergebnisses zu erklären.	
Design und Methoden	
Design	
• Das Design ist eindeutig angegeben.	Ja. „Diese Studie war eine retrospektive Datenbankanalyse „medical“ und „pharmacy claims“ zweier gegenseitig ausschließender Patientengruppen.“
• Das Design passt zu den Zielen.	Ja. Das Design passt zu den Zielen.
Datenquellen	
• Alle Datenquellen sind angemessen beschrieben.	Ja. „Ein Managed-Care-Unternehmen, das Leistungen für Mitglieder in Health Maintenance Organizations anbietet, ausgewählte Dienstleisterorganisationen sowie regierungsbasierende Krankenversicherungen lieferten Daten für diese Studie.“
• Der Zeitrahmen für die Daten ist eindeutig angegeben.	Ja. „Die Auswertungsperiode verwendete Daten aus zwei aufeinanderfolgenden Jahren (1. Januar 2000 bis einschließlich 31. Dezember 2001). Sie basierte auf fortlaufenden Daten von mindestens 12 Monaten ab dem Datum der ersten Verschreibung eines jeden Patienten in der Studie. Die Behandlungsdauer erstreckte sich von Tag 1 des Erhalts der ersten bis Tag 1 des Erhalts der letzten Studienverschreibung.“
• Die Methoden zur Zusammenstellung der Population sind gut beschrieben.	Ja. Die Methoden zur Zusammenstellung der Population sind gut in den Einschlusskriterien beschrieben.
• Die Daten wurden angemessen bereinigt (d.h., fehlerhafte Daten wurden berichtigt oder entfernt)	Nein.
• Es gibt Belege für die Zuverlässigkeit / Richtigkeit der Daten.	Ja. Ein Managed-Care-Unternehmen, das Leistungen für Mitglieder in Health Maintenance Organizations anbietet, ausgewählte Dienstleisterorganisationen sowie regierungsbasierende Krankenversicherungen lieferten Daten für diese Studie.
Ein- und Ausschlusskriterien	
• Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie sind eindeutig ausgeführt.	Ja. Die Einschlusskriterien werden detailliert beschrieben – inklusive Diagnosecode für Bluthochdruck (Alter von 18 bis 64 Jahren bei Eintritt); durchgehende Eignung für medizinische und pharmazeutische Leistungen für mindestens 12 Monate nach erster Verschreibung und 1. behandelt mit einer der beiden Wirkstoffe unter Aufsicht, und 2. haben mindestens zwei Verschreibungen für ihre Behandlung an zwei verschiedenen Tagen in der Studienperiode eingelöst.

	Eindeutige Ausschlusskriterien wurden nicht beschrieben.
• Die Begründung für diese Kriterien wird dargelegt.	Nicht zutreffend. Die Kriterien ergeben sich aus der untersuchten Indikation, den Interventionen, dem Design und den Ergebnissen.
• Die Methode, mit der die Forscher Studienteilnehmer auf Erfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien überprüften, ist angegeben und angemessen.	Nein.
Im Verlauf der Studie wurde kontinuierlich die Eignung bezüglich der Medikamentenerstattung überprüft.	Ja, gemäß diesem Einschlusskriterium: „[...] wurden bei durchgehender Eignung für medizinische und pharmazeutische Leistungen für mindestens 12 Monate nach erster Verschreibung in die Datenbank aufgenommen.“
• Es lagen genügend Patientendaten vor, um eine gültige Schätzung der Compliance durchführen zu können.	Ja, dies wurde durch folgendes Einschlusskriterium definiert: Unter anderem mussten Patienten fortlaufend gegenüber medizinischen und pharmazeutischen Leistungen für mindestens 12 Monate nach erster Verschreibung geeignet sein.
• Für Studien mit Patienten, die neu auf ein Medikations-Schema eingestellt wurden, gab es eine Auswertung von Daten aus einem ausreichend langen Zeitraum vor Einschluss, um sicherzustellen, dass die Patienten tatsächlich medikamentennaiv waren.	Nicht zutreffend.
• Die Dauer des Studienzeitraums ist den Zielen der Studie angemessen.	Ja. 12 Monate sind aller Voraussicht nach eine angemessener Zeitraum, um die Compliance gemäß ISPOR-Standards zu messen.
• Es gibt Belege bezüglich der Einhaltung des Datenschutzes.	Ja. Retrospektive Datenanalyse. Ein Managed-Care-Unternehmen, das Leistungen für Mitglieder in Health Maintenance Organizations anbietet, ausgewählte Dienstleisterorganisationen sowie regierungsbasierende Krankenversicherungen lieferten Daten für diese Studie.
• Das Matching, falls für das Studiendesign geeignet, ist gut beschrieben. Matching-Strategien minimieren das Verzerrungspotential; zur Kontrolle der Auswahl-Verzerrung wurden Propensity Scores eingesetzt.	Ja (unter Vorbehalt): Es gibt kein klares Matching oder fehlerreduzierende Messungen, die Gruppen waren jedoch nach Alter und Geschlecht ausgeglichen.
Bestimmung der Compliance	
• Die Methoden zur Berechnung der Compliance- oder Persistenz-Variablen werden eindeutig beschrieben.	Ja. „Der MPR jedes Patienten in Gruppe 1 wurde berechnet als Summe der gesamten Versorgungstage nach Verschreibungen dividiert durch die Gesamtstage vom ersten bis zum letzten Verschreibungsdatum berechnet. Der MPR jedes Patienten in Gruppe 2 wurde nach dem täglichen Besitz beider Medikamente berechnet. Der Anfang der Überlappungsperiode begann mit dem ersten Eintragsdatum der zweiten Verschreibung und endete mit letztem Eintragsdatum der letzten Verschreibung. Der Patient galt nur an den Tagen als adhären, an denen ihm beide Medikationen

	vorlagen. Diese Zahl wurde durch die Anzahl aller Kalendertage dieser spezifischen Studienperiode geteilt.“
<ul style="list-style-type: none"> Die Bestimmung entspricht der zuvor beschriebenen Definition. Deuten die Ziele darauf hin, dass in der Studie die Compliance bestimmt werden soll, aber tatsächlich die Persistenz erfasst wird? 	Ja. Compliance wurde als Zielkriterium festgelegt und wurde mit den verfügbaren Daten berechnet und analysiert.
<ul style="list-style-type: none"> Zur Berechnung der Compliance werden Standardmethoden verwendet. Kontinuierliche Messung der Medikations-Verfügbarkeit / Medikationsverfügbarkeitsverhältnis (MPR). Die Forscher erklärten, wie sie Werte größer 1 behandelten. 	Ja. Medikationscompliance wurde mittels MPR für die 12 Monate gemessen. Der Umgang mit Werten über 1 wurde nicht erwähnt.
<ul style="list-style-type: none"> Wurden die Werte beibehalten oder in 1 konvertiert? Lücken-Methoden (kontinuierliche Messung der Medikations-Lücken). Die Forscher erklärten, wie sie negative Lücken-Werte behandelten. 	Nein.
<ul style="list-style-type: none"> Wurden die Werte beibehalten oder in 0 konvertiert (keine Lücke)? Anteil der erfassten Tage. 	Nein.
Standardmethoden zur Berechnung der Persistenz <ul style="list-style-type: none"> Wenn eine atypische Methode zur Berechnung der Compliance verwendet wurde, ist die Begründung / Formel für die neue Methode angegeben. 	Nicht zutreffend.
<ul style="list-style-type: none"> Die Forscher gaben eine sachgemäße Erklärung dafür, wie mit (Daten von) Patienten, die Medikamente innerhalb oder zwischen den therapeutische Klassen wechselten, umgegangen wurde. 	Nicht zutreffend.
<ul style="list-style-type: none"> Wenn mehrere Medikationen innerhalb einer einzigen Bewertung von Compliance oder Persistenz berücksichtigt wurden, stellten die Forscher eine Begründung und / oder eine Formel für diese Variable bereit. Es wurde der Durchschnitt der MPR / Lücke über verschiedene Medikationen verwendet. 	Nicht zutreffend.
<p>Analyse zur Kontrolle des Einflusses darauf, wie viele Medikamente in einer Variablen kombiniert wurden. Wurde eine weitere Variable generiert, um anzuzeigen, ob die Patienten ein oder mehrere Medikamente zur Diabetes-Behandlung erhielten? Gibt es ein logisches Argument für die Kombination der MPRs? Es könnte angemessener sein die MPRs für Medikamente, die den gleichen Zustand behandeln, zu kombinieren (z.B. Kombination des MPR für zwei Diabetes-Medikamente), als Kombinationen der MPRs für Medikamente zur Behandlung verschiedener Indikationen.</p>	Nicht zutreffend.
Statistische Analysen	
Im Allgemeinen wird die Verwendung kontinuierlicher Daten zur Messung von Compliance und Persistenz	

unterstützt.	
<ul style="list-style-type: none"> • Wenn kontinuierliche Daten in kategorische Daten konvertiert wurden, sollten die Gründe für die Auswahl der Schnittpunkte angegeben sein und mit den bestehenden Nachweisen der Compliance für die ausgewählte Population (z. B. Schnitt-Punkt von 95 % am günstigsten für antiretrovirale Medikamente, aber 80 % für Hypertonie) übereinstimmen. 	Nicht zutreffend. Daten über Compliance wurden nicht in kategorische Daten umgewandelt.
<ul style="list-style-type: none"> • Die Tests sind angesichts der Ziele, Design und Art der Daten geeignet. 	Nein. „Die statistische Analyse umfasste den Mantel-Haenszel Chi-Quadrat- und t-Test, und das Signifikanzniveau lag bei $< 0,05$.“
<ul style="list-style-type: none"> • Angemessene Anpassungen für Mehrfachvergleiche wurden durchgeführt. 	Nicht zutreffend.
<ul style="list-style-type: none"> • Angemessene Anpassungen der Analysen wurden vorgenommen, wenn die Daten nicht normalverteilt waren. 	Nein.
<ul style="list-style-type: none"> • Berechnungen zu Power und / oder Stichprobengröße sind angegeben und angemessen 	Nein.
<ul style="list-style-type: none"> • Es gab den Versuch, Verzerrungen der Auswahl zu kontrollieren. (z. B. Propensity Scoring). 	Nein.
<ul style="list-style-type: none"> • Wenn der Forscher eine Zuordnung zwischen Compliance oder Persistenz und einer weiteren Variablen auswertete, versuchte der Forscher weitere Variablen zu steuern, welche die Zuordnung hätten durcheinanderbringen können. 	Nicht zutreffend.
Präsentation und Diskussion der Untersuchungsergebnisse	
Ergebnisse	
<ul style="list-style-type: none"> • Die Verteilung der Compliance- oder Persistenz-Variablen wird vorgestellt. 	Nein.
<ul style="list-style-type: none"> • Test-Statistiken und Konfidenzintervalle werden zusätzlich zu P-Werten adäquat wiedergegeben. 	Ja, in Tabellen II und III (Mantel-Haenszel-chi-Quadrat)
<ul style="list-style-type: none"> • Die Anzahl der Studienteilnehmer wird in Tabellen und Diagrammen eindeutig dargestellt. 	Ja, in allen Tabellen (II-VI)
<ul style="list-style-type: none"> • Diagramme wurden mit geeignetem Maßstab erstellt. 	Ja, Kosten nach Schweregrad.
Diskussion / Schlussfolgerung	
<ul style="list-style-type: none"> • Auf Einschränkungen wird angemessen hingewiesen und die Auswirkungen der Einschränkungen werden diskutiert. 	Ja, zum Beispiel: „Wir erkennen an, dass die beiden Studiengruppen nicht vollständig vergleichbar sind, da es statistisch signifikante Unterschiede beim Komorbiditätsstatus gibt. Außerdem wurden hinsichtlich Confounder keine Anpassungen

	<p>durchgeführt. Retrospektive „medical“ und „pharmacy claims“ sind nicht die beste Quelle, um Gesundheitsverläufe zu bestimmen. Zudem lagen Faktoren wie der Grad der Blutdruckkontrolle, Dosierung oder Hospitalisierung für jedes Behandlungsschema außerhalb des Umfangs dieser Studie. Um unsere Ergebnisse zu bestätigen, haben wir eine prospektive Studie vorgeschlagen, die Punkte wie Blutdruckkontrolle, Dosisanpassungen und Hospitalisierungsrate zwischen den beiden Gruppen beinhaltet. [...]</p> <p>Die Grenzen einer retrospektiven Zusammenfassung von „claims“ liegen in der Unfähigkeit, klinische Ergebnisse wie Blutdruckmessungen zu bestimmen. Daher ist es nicht sicher, ob alle konformen Patienten gut kontrolliert wurden. Es gibt darüberhinaus keine Daten, wann eine andere Medikation appliziert oder während der Studienperiode gewechselt wurde. Die Nutzung von MPR zur Erfassung der Compliance basierte auf mindestens zwei Annahmen hinsichtlich des Patientenverhaltens: 1) dass Patienten, die ihre Verschreibungen eingelöst haben, korrekt ihre Medikation eingenommen haben und 2) dass Patienten ihre Verschreibungen innerhalb des <i>pharmacy systems</i> eingelöst haben.“</p>
Der Einfluss der Entscheidung, Werte beizubehalten oder zu deckeln, wird diskutiert.	Nicht zutreffend.
Einschränkungen bei Power und Stichprobengröße werden angesprochen.	Nein.
<ul style="list-style-type: none"> Die Ergebnisse dieser Studie werden im Kontext zum vorhandenen Wissen über die Studienteilnehmer eingestuft. Entsprechende Vergleiche der aktuellen Ergebnisse zu solchen ähnlicher Studien werden durchgeführt. 	<p>Ja.</p> <p>„Eine kürzlich durchgeführte Metaanalyse zeigte, dass Interventionen, die auf eine Verbesserung der Compliance durch Medikationsschemata abzielten, die Patientenadhärenz um bis zu 11 % steigerten. [...] Eine große, kürzlich durchgeführte, praxisnahe klinische Prüfung bewerte die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Amlodipinbesilat/Benazepril-HCl bei 7912 Stufe 1- und Stufe 2-Bluthochdruckpatienten, die mit einer Amlodipinmonotherapie behandelt wurden.“</p>
<ul style="list-style-type: none"> Die Ergebnisse und Schlussfolgerungen beziehen sich auf die Ziele der Studie. 	<p>Ja.</p> <p>„Patienten, die Amlodipinbesilat/Benazepril HCl in Form einer festdosierten, einmal täglichen Kombinationstherapie gegen Bluthochdruck behandelt wurden, waren gegenüber ihrer Medikation deutlich adhärenter und hatten weniger Arztbesuche im Vergleich zu Patienten, die einen ACE-Hemmer und DHP-CCB (Dihydropyridin-Kalziumkanalblocker) separat erhalten haben. Die Kombinationstherapie mit Amlodipinbesilat /Benazepril HCl ist einer Komponententherapie mit ACE-Hemmern/DHP-CCB in Hinblick auf ein</p>

	Verbessern der Adhärenz überlegen. Dies hat wiederum das Potential, die Blutdruckkontrolle zu verbessern, unerwünschte Wirkungen in der medizinischen Versorgung zu reduzieren und die Kosten für die Herz-Kreislauf-Behandlung bei Bluthochdruckpatienten zu senken.“
Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte • Potenzielle Interessenkonflikte werden ausgeschlossen.	Nein.

Yang W, Chang J, Kahler KH, Fellers T, Orloff J. Evaluation of compliance and health care utilization in patients treated with single pill vs. free combination antihypertensives. *Curr Med Res Opin* 2010; 26 (9): 2065-2076.

Title/Abstract	
• Der Titel beschreibt und spiegelt das Ziel der Studie wieder.	Ja. “Auswertung der Compliance und Inanspruchnahme der Gesundheitsfürsorge bei Patienten, die in Form einer einzelnen Pille vs. einer freien Kombination von Blutdrucksenkern behandelt wurden.“
• Die Zusammenfassung ist eine kurze, präzise Beschreibung und dem Fachzeitschriften-Standard angemessen.	Ja. Die Zusammenfassung ist eine kurze Übersicht der Ziele, Methoden, Ergebnisse und Schlussfolgerungen der Studie.
• Die Zusammenfassung ist in einem strukturierten Format (passend zur Fachzeitschrift) abgefasst und enthält mindestens: Ziele; Methoden; Ergebnisse; Schlussfolgerungen.	Ja. Die Zusammenfassung ist so wie auf der linken Seite gegliedert und gibt die Ziele, Methoden, Ergebnisse und Schlussfolgerungen an. Die Hauptergebnisse werden numerisch angegeben.
• Die Zusammenfassung spiegelt ohne Abweichungen den genauen Inhalt der Studie wieder.	Ja. Es gibt keine Unstimmigkeiten zwischen der Zusammenfassung und dem Hauptteil der Publikation.
Einführung	
• Der/die Autor(en) überprüfte(n) vernehmlich die einschlägige Literatur bezüglich des adressierten Themas. Entsprechende klinische Literatur; Entsprechende Literatur zu Compliance und Persistenz; Entsprechenden Literatur zur Gesundheitsökonomie; Weitere _____ (bitte angeben).	Ja. Relevante Artikel, die geeignete klinische Literatur sowie Literatur über Epidemiologie, Compliance und Wirtschaftlichkeit umfassen und zwischen 1980 und 2010 veröffentlicht wurden, sind in der Einleitung genannt; dabei beinhaltete sie auch die Ergebnisse zweier relevanter Metaanalysen.
• Das Ziel der Studie ist deutlich ausgeführt.	Ja. „Die Ziele dieser Studie sollten Compliance, Persistenz, Inanspruchnahme der Gesundheitsfürsorge sowie Kosten bei Bluthochdruckpatienten bewerten und vergleichen, bei denen eine SPC- und eine FC-Therapie begonnen wurde.“
Ziele und Definitionen	

<ul style="list-style-type: none"> Die Ziele der Studie sind eindeutig definiert und können leicht als eines der folgenden identifiziert werden: explorativ; deskriptiv; analytisch. 	Ja. Das Studienziel wurde klar genannt und als "deskriptiv" ausgemacht.
<ul style="list-style-type: none"> Es gibt eine detaillierte Definition der Variablen zu Compliance und Persistenz, basierend auf einer veröffentlichten und akzeptierten Definition. 	Ja. Die Variablen Compliance und Persistenz wurden explizit als Medikationsverfügbarkeitsverhältnis (MPR; <i>medication possession ratio</i>) definiert. Dieses ist die häufigste Methode, und die Zeit bis zum Behandlungsabbruch.
<ul style="list-style-type: none"> Compliance oder Persistenz ist das primäre "Ergebnis" von Interesse oder 	Ja. „Die primären Ziele dieser Studie waren Compliance und Persistenz mit der Indextherapie, gemessen anhand des MPR bzw. des Behandlungsabbruchs innerhalb der sechsmonatigen Periode nach dem Index.“
<ul style="list-style-type: none"> Compliance oder Persistenz wird als erklärende oder Kontroll-Variable eingesetzt, um die Varianz eines weiteren Ergebnisses zu erklären. 	Nicht zutreffend.
Design und Methoden	
Design	
<ul style="list-style-type: none"> Das Design ist eindeutig angegeben. 	Ja. Diese Studie war eine retrospektive Datenbankanalyse über die Medikationsnutzung und assoziierte Adhärenz, Inanspruchnahme und Kosten zweier Patientenkohorten.“
<ul style="list-style-type: none"> Das Design passt zu den Zielen. 	Ja. Das Design entspricht den Zielen.
Datenquellen	
<ul style="list-style-type: none"> Alle Datenquellen sind angemessen beschrieben. 	Ja. „Eine große, landesweite medizinische Verwaltungsdatenbank (Thomson Reuters MarketScan Commercial and Medicare Supplemental Databases) wurde zur Patientenauswahl genutzt. Die MarketScan-Datenbank ist eine integrierte, anonymisierte, personenbezogene Datenbank, die die Gesundheitsleistungen von über 107 Millionen einzelner Patienten von 1996 bis zum ersten Quartal 2009 umfasst. Hierbei stehen 37 Millionen für das Jahr 2008 zur Verfügung. Kandidaten für die Datenbank sind Angestellte, Nichtselbstständige und Pensionäre in den USA mit primärer oder ergänzender Gesundheitsversorgung durch privatversicherte Einzelleistungsvergütung, point-of-service oder pauschale Krankenkassenleistungen. Alle Census-Regionen in den USA werden in der Datenbank repräsentiert.“
<ul style="list-style-type: none"> Der Zeitrahmen für die Daten ist eindeutig angegeben. 	Ja. „Um die neuesten Verschreibungsmuster und -

	<p>ergebnisse zu erfassen, wurde der Beobachtungszeitraum für Patienten mit ARB+HCTZ und ACEI+HCTZ auf die zweijährige Periode vom 1. Juli 2006 bis zum 30. Juni 2008 festgelegt. Dies gestattete den Analysen sechs Monate nach Therapiebeginn, bis zum 31. Dezember 2008, die neuesten verfügbaren Daten zu nutzen.</p> <p>Um den Studienzeitrahmen für Patienten, die mit der SPC- und der FC-ARB+CCB-Therapien begonnen haben, vergleichbar zu machen, wurde der Beobachtungszeitraum für Patienten mit der ARB+CCB-Therapie auf eine Einjahresperiode vom 1. Juli 2007 bis zum 30. Juni 2008 gekürzt.“</p>
<ul style="list-style-type: none"> Die Methoden zur Zusammenstellung der Population sind gut beschrieben. 	<p>Ja, die Patientenauswahl wird gut beschrieben: „Der Vorgang des Patienteneinschlusses, Demographien (inkl. dem dreistelligen ZIP-Code), Ansprüche auf medizinische und pharmazeutische Dienste, und original gemeldete Kostendaten (d. h. nicht standardisierte) wurden für die Analyse gesucht und extrahiert [...] Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, wenn bei ihnen Bluthochdruck diagnostiziert wurde (ICD-9-CM-Kode 401.xx bis 405.xx) und sie mit einer der folgenden blutdrucksenkenden SPC-Behandlungen oder den gleichen Komponenten in den FC-Behandlungen begannen: ARB+CCB, ARB+HCTZ und ACEI+HCTZ“.</p>
<ul style="list-style-type: none"> Die Daten wurden angemessen bereinigt (d.h., fehlerhafte Daten wurden berichtigt oder entfernt) 	Nein.
<ul style="list-style-type: none"> Es gibt Belege für die Zuverlässigkeit / Richtigkeit der Daten. 	<p>Ja.</p> <p>„Die MarketScan-Datenbank ist eine integrierte, anonymisierte, personenbezogene Datenbank, die die Gesundheitsleistungen von über 107 Millionen einzelner Patienten von 1996 bis zum ersten Quartal 2009 umfasst. Hierbei stehen 37 Millionen für das Jahr 2008 zur Verfügung. Kandidaten für die Datenbank sind Angestellte, Nichtselbstständige und Pensionäre in den USA mit primärer oder ergänzender Gesundheitsversorgung durch privatversicherte Einzelleistungsvergütung, point-of-service oder pauschale Krankenkassenleistungen. Alle Census-Regionen in den USA werden in der Datenbank repräsentiert.“</p>
Ein- und Ausschlusskriterien	
<ul style="list-style-type: none"> Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie sind eindeutig ausgeführt. 	<p>Ja.</p> <p>Die Kriterien werden eindeutig aufgeführt, inklusive Diagnosecode für Bluthochdruck.</p>
<ul style="list-style-type: none"> Die Begründung für diese Kriterien wird dargelegt. 	<p>Nicht zutreffend.</p> <p>Die Kriterien stammen aus der untersuchten Indikation, den Interventionen, dem Design und den Ergebnissen.</p>
<ul style="list-style-type: none"> Die Methode, mit der die Forscher Studienteilnehmer auf Erfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien überprüfen, ist angegeben und angemessen. 	<p>Nein.</p> <p>„Der Vorgang des Patienteneinschlusses, Demographien (inkl. dem dreistelligen ZIP-Code),</p>

	Ansprüche auf medizinische und pharmazeutische Dienste, und original gemeldete Kostendaten (d. h. nicht standardisierte) wurden für die Analyse gesucht und extrahiert.“
Im Verlauf der Studie wurde kontinuierlich die Eignung bezüglich der Medikamentenerstattung überprüft.	Ja. „Die Eignung der Patienten musste in der Datenbank sechs Monate vor und sechs Monate nach dem Indexdatum fortlaufend erfüllt sein.“
• Es lagen genügend Patientendaten vor, um eine gültige Schätzung der Compliance durchführen zu können.	Ja. Dies ist durch folgendes Einschlusskriterium erfüllt: Die Eignung der Patienten musste in der Datenbank sechs Monate vor und sechs Monate nach dem Indexdatum fortlaufend erfüllt sein.
• Für Studien mit Patienten, die neu auf ein Medikations-Schema eingestellt wurden, gab es eine Auswertung von Daten aus einem ausreichend langen Zeitraum vor Einschluss, um sicherzustellen, dass die Patienten tatsächlich medikamentennaiv waren.	Nicht zutreffend.
• Die Dauer des Studienzeitraums ist den Zielen der Studie angemessen.	Ja. Sechs Monate sind aller Voraussicht nach eine ausreichende Dauer, um die Compliance zu bestimmen.
• Es gibt Belege bezüglich der Einhaltung des Datenschutzes.	Ja. Jedem Patienten wurde ein dreistelliger ZIP-Code zugeteilt, bei dem Daten in der Datenbank eingepflegt wurden.
• Das Matching, falls für das Studiendesign geeignet, ist gut beschrieben. Matching-Strategien minimieren das Verzerrungspotential; zur Kontrolle der Auswahl-Verzerrung wurden Propensity Scores eingesetzt.	Nein.
Bestimmung der Compliance	
• Die Methoden zur Berechnung der Compliance- oder Persistenz-Variablen werden eindeutig beschrieben.	Ja. Betreffend Compliance: „Für die SPC-Kohorte wurde MPR definiert als die Anzahl der Versorgungstage für die Index-Kombinationstherapie während der 6-monatigen post-Indexperiode dividiert durch die Gesamtanzahl an Tagen während dieser 6-monatigen Periode (d. h. 180 Tage). Für die FC-Kohorte wurde MPR für jede Wirkstoffkomponente getrennt berechnet; die geringere der beiden Prozentzahlen wurde dann als der MPR der FC-Therapie betrachtet. Für den Fall, dass ein Patient eine Rezeptverlängerung des Index-Medikamentes erhielt, bevor die Packung der vorangegangenen Verschreibung leer war, wurden die Versicherungsansprüche und die Versorgungstage der Rezeptverlängerung um die Länge der Überschneidung nach vorne verschoben. Die Versorgungstage des Index-Medikamentes, die über die 180 Tage Post-Indexperiode gingen, wurden gekürzt und nicht in den MPR-Berechnungen einbezogen.“ Betreffend Persistenz:

	„Die Behandlungsunterbrechung während der 6-monatigen Post-Indexperiode wurde als ein Maß der Patientenpersistenz zu ihrer Index-Kombinationstherapie bewertet. Für Patienten in der SPC-Kohorte wurde eine Versorgungslücke von mehr als 30 Tagen, in der der Patient nicht mit der Index-Therapie versorgt wurde, als Unterbrechung der Index-Therapie bewertet. Für Patienten in der FC-Kohorte würde eine Versorgungslücke von mehr als 30 Tagen für eine der beiden Komponenten das Kriterium für die Unterbrechung der Index-Therapie erreichen. Wie auch in der Messung des MPR, wurde die Behandlungsunterbrechung nach angemessener Anpassung bezüglich Überschneidungen zwischen der Auffüllung eines Index-Medikaments identifiziert.
<ul style="list-style-type: none"> Die Bestimmung entspricht der zuvor beschriebenen Definition. Deuten die Ziele darauf hin, dass in der Studie die Compliance bestimmt werden soll, aber tatsächlich die Persistenz erfasst wird? 	Ja. Compliance und Persistenz wurden als Ziele definiert und mit den verfügbaren Daten berechnet und analysiert.
<ul style="list-style-type: none"> Zur Berechnung der Compliance werden Standardmethoden verwendet. Kontinuierliche Messung der Medikations-Verfügbarkeit / Medikationsverfügbarkeitsverhältnis (MPR). Die Forscher erklärten, wie sie Werte größer 1 behandelten. 	Ja. Medikations-Compliance wurde mittels MPR für sechs Monate gemessen. Es wurden keine Werte über 1 beschrieben.
<ul style="list-style-type: none"> Wurden die Werte beibehalten oder in 1 konvertiert? Lücken-Methoden (kontinuierliche Messung der Medikations-Lücken). Die Forscher erklärten, wie sie negative Lücken-Werte behandelten. 	Nein.
<ul style="list-style-type: none"> Wurden die Werte beibehalten oder in 0 konvertiert (keine Lücke)? Anteil der erfassten Tage. 	Nein.
Standardmethoden zur Berechnung der Persistenz <ul style="list-style-type: none"> Wenn eine atypische Methode zur Berechnung der Compliance verwendet wurde, ist die Begründung / Formel für die neue Methode angegeben. 	Ja. Die Standardmethode war: Die Persistenz wurde anhand des Behandlungsabbruchs gemessen.
<ul style="list-style-type: none"> Die Forscher gaben eine sachgemäße Erklärung dafür, wie mit (Daten von) Patienten, die Medikamente innerhalb oder zwischen den therapeutische Klassen wechselten, umgegangen wurde. 	Nicht zutreffend.
<ul style="list-style-type: none"> Wenn mehrere Medikationen innerhalb einer einzigen Bewertung von Compliance oder Persistenz berücksichtigt wurden, stellten die Forscher eine Begründung und / oder eine Formel für diese Variable bereit. Es wurde der Durchschnitt der MPR / Lücke über verschiedene Medikationen verwendet. 	Nicht zutreffend.

<p>Analyse zur Kontrolle des Einflusses darauf, wie viele Medikamente in einer Variablen kombiniert wurden. Wurde eine weitere Variable generiert, um anzuzeigen, ob die Patienten ein oder mehrere Medikamente zur Diabetes-Behandlung erhielten? Gibt es ein logisches Argument für die Kombination der MPRs? Es könnte angemessener sein die MPRs für Medikamente, die den gleichen Zustand behandeln, zu kombinieren (z.B. Kombination des MPR für zwei Diabetes-Medikamente), als Kombinationen der MPRs für Medikamente zur Behandlung verschiedener Indikationen.</p>	<p>Nicht zutreffend.</p>
<p>Statistische Analysen</p>	
<p>Im Allgemeinen wird die Verwendung kontinuierlicher Daten zur Messung von Compliance und Persistenz unterstützt.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Wenn kontinuierliche Daten in kategorische Daten konvertiert wurden, sollten die Gründe für die Auswahl der Schnittpunkte angegeben sein und mit den bestehenden Nachweisen der Compliance für die ausgewählte Population (z. B. Schnittpunkt von 95 % am günstigsten für antiretrovirale Medikamente, aber 80 % für Hypertonie) übereinstimmen. 	<p>Nicht zutreffend. Daten über Compliance und Persistenz wurden nicht in kategorische Daten transformiert.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Die Tests sind angesichts der Ziele, Design und Art der Daten geeignet. 	<p>Ja. „Ergebnisse der Gesundheitsfürsorge während der 6-monatigen post-Indexperiode wurden unter der SPC- gegenüber der FC-Behandlung verglichen. Dabei wurden multivariate Regressionsanalysen genutzt, um die Unterschiede in den Baseline-Eigenschaften zu berücksichtigen. Ein allgemeines, teilweise lineares Modell wurde verwendet, um die Ergebnisse der 6-monatigen post-Indexperiode zwischen Patienten zu vergleichen, die mit der SPC oder FC-Therapie begannen. Das Modell bestand aus einer linearen Komponente, die die Patientendemographie und die Baseline-Eigenschaften während der 6-monatigen vor-Index Baselineperiode beinhaltet. Außerdem enthielt das Modell eine nicht-lineare Komponente, die geographische Variationen beim Effekt der SPC-Therapie (gegenüber der FC-Therapie) bezüglich Ergebnisse der Gesundheitsfürsorge beschrieb.</p> <p>Wir nutzten den Längen- und Breitengrad des Mittelpunktes des dreistelligen ZIP-Codes jedes Patienten, um seinen geographischen Ort lokalisieren. Dabei wurde die geographische Variation des Behandlungseffektes durch ein Penalized-Likelihood-Verfahren modelliert. Regressionsmodelle wurden entworfen, um den Effekt einer blutdrucksenkenden Therapie in Kombination einzelner Pillen und geographischen Variationen auf die Zielvariablen unter</p>

	<p>Berücksichtigung aller Patientencharakteristika [...] zu bewerten.</p> <p>Modelle zur MPR und der Behandlungsunterbrechung behandelten ausgewählte Faktoren des Gesundheitsplans, inklusive der Gebrauch der 90-Tage-Vorräte für das Index-Medikament sowie die Höhe der Selbstbeteiligung für die Index-Kombinationstherapie ($\leq \\$5$, $> \\$5$ bis $\leq \\$30$ oder $> \\$30$). Die Modellspezifikationen setzten eine normale Verteilungen für MPR, Änderungen in den Kosten der Gesundheitsfürsorge angenommen, Poisson-Verteilungen für Zielparameter der Inanspruchnahme der Gesundheitsvorsorge sowie eine binominale Verteilung bezüglich Behandlungsabbrüche voraus.</p> <p>Die multivariaten Modelle wurden zur Darstellung der erwarteten Unterschiede in den Ergebnissen auf Patientenebene herangezogen. Erwartete Ergebnisse auf Patientenebene wurden unter dem Szenario geschätzt, dass alle Patienten mit SPC-Medikamenten bzw. FC-Medikamenten behandelt wurden. Die prognostizierten Unterschiede bei den Ergebnissen zwischen beiden Szenarien und der Standardfehler wurden für jeden Patienten berechnet. Die individuell prognostizierten Unterschiede wurden dann je nach Zustand jedes Patienten und auf nationaler Ebene zusammengefasst, und die Standardfehler ihrer entsprechenden zusammengefassten Prognosen wurden dann berechnet. Der Behandlungseffekt wurde als der Unterschied unter den Kohorten bezüglich MPR, Kosten, Quotenverhältnis für die Behandlungsunterbrechung sowie Eintrittswahrscheinlichkeitsraten für die Inanspruchnahme der Gesundheitsfürsorge angegeben.</p> <p>Patientendaten für in Alaska, Hawaii und Puerto Rico lebende Personen wurden aufgrund der Distanz zum Festland der USA nicht in dieser multivariaten Regressionsanalyse einbezogen. Alle Analysen wurden mit SAS Version 9.2 durchgeführt. Die statistische Signifikanz wurde als p-Wert von unter 0,05 definiert.“</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Angemessene Anpassungen für Mehrfachvergleiche wurden durchgeführt. 	Nicht zutreffend.
<ul style="list-style-type: none"> • Angemessene Anpassungen der Analysen wurden vorgenommen, wenn die Daten nicht normalverteilt waren. 	Nein.
<ul style="list-style-type: none"> • Berechnungen zu Power und / oder Stichprobengröße sind angegeben und angemessen. 	Nein.
<ul style="list-style-type: none"> • Es gab den Versuch, Verzerrungen der Auswahl zu 	Nein.

kontrollieren. (z. B. Propensity Scoring).	
<ul style="list-style-type: none"> • Wenn der Forscher eine Zuordnung zwischen Compliance oder Persistenz und einer weiteren Variablen auswertete, versuchte der Forscher weitere Variablen zu steuern, welche die Zuordnung hätten durcheinanderbringen können. 	Nicht zutreffend.
Präsentation und Diskussion der Untersuchungsergebnisse	
Ergebnisse	
<ul style="list-style-type: none"> • Die Verteilung der Compliance- oder Persistenz-Variablen wird vorgestellt. 	Nein.
<ul style="list-style-type: none"> • Test-Statistiken und Konfidenzintervalle werden zusätzlich zu P-Werten adäquat wiedergegeben. 	Ja, siehe Tabelle 4 und 6 sowie Abbildung 1.
<ul style="list-style-type: none"> • Die Anzahl der Studienteilnehmer wird in Tabellen und Diagrammen eindeutig dargestellt. 	Ja, siehe Tabelle 1 und 3.
<ul style="list-style-type: none"> • Diagramme wurden mit geeignetem Maßstab erstellt. 	Ja, siehe Abbildung 1.
Diskussion / Schlussfolgerung	
<ul style="list-style-type: none"> • Auf Einschränkungen wird angemessen hingewiesen und die Auswirkungen der Einschränkungen werden diskutiert. 	<p>Ja.</p> <p>„Trotz der großen Probengröße unterliegt die Studie den Einschränkungen retrospektiver Beobachtungsstudien und administrativer „claims“-Daten. Die SPC- und FC-Kohorten unterschieden sich deutlich im Alter und Komorbiditätsprofilen zur Baseline (Tabelle 3). Es wurde zwar – so weit wie möglich – eine umfassende Auswahl an Baselinevariablen in den multivariablen Regressionsmodellen angestrebt (inklusive Unterschiede in demographischen Eigenschaften, Komorbiditäten sowie Inanspruchnahme der Gesundheitsfürsorge zur Baseline), aber es könnten störende Resteffekte von Faktoren aufgetreten sein, die nicht in der claims database sichtbar waren, so wie Schwere der klinischen Erkrankung. Diese könnte die Ergebnisvergleiche und Ergebnisse beeinflussen.</p> <p>Da diese Studie eine Beobachtungsstudie war, konnte ein kausaler Zusammenhang zwischen der Nutzung einer SPC-blutdrucksenkenden Therapie und den angestrebten Zielen (d. h. höhere Compliance, niedrigere Inanspruchnahme der Gesundheitsfürsorge) nicht bestätigt werden. Die nach Regression angepassten Vergleiche zwischen Inanspruchnahme der Gesundheitsfürsorge und Kosten zwischen zweier Kohorten können als Unterschiede in den Ergebnissen zwischen einem typischen Patienten mit SPC-Therapie und einem</p>

	<p>ähnlichen Patienten mit FC-Therapie betrachtet werden. Aufgrund fehlender aktueller Blutdruckdaten und anderer Details bezüglich klinischer Versicherungsansprüche kann der Zusammenhang zwischen Blutdruckkontrolle und Verwendung von SPC gegenüber FC nicht überprüft werden. Ein Review der Patientenakten in einem wirklichkeitsnahen Umfeld würde informativ sein und den Nutzen haben, den angesprochenen Zusammenhang dieser beiden Patientengruppen zu untersuchen.</p> <p>Da Daten nur beschränkt zur Verfügung standen, konnten wir nicht zwischen beiden Studienkohorten die Ergebnisse der indirekten Kosten sammeln und analysieren, beispielsweise Kosten über Verlust der Arbeitsproduktivität und Zeitaufwand der Betreuungspersonen.</p> <p>Diese Studie wertete die Ergebnisse der Gesundheitsfürsorge aus, die in Zusammenhang mit ausgewählten blutdrucksenkenden SPC- gegenüber FC-Therapien stehen. Um Kombinationstherapien zu untersuchen, für die SPC-Formulierungen seit kurzem verfügbar geworden sind, haben wir uns insbesondere auf die ARB+CCB-, ARB+HCTZ- und ACEI+HCTZ Therapieklassen konzentriert. Andere Klassen blutdrucksenkender Kombinationstherapien – inklusive ACEI+CCB sowie Adrenozeptorantagonisten + HCTZ-Kombinationen – wurden jedoch nicht für diese Analysen in Betracht gezogen. Außerdem untersuchte die vorliegende Analyse Ergebnisse innerhalb einer kombinierten Stichprobenauswahl von Patienten, die eine beliebige SPC- oder FC-Therapie von den therapeutischen Klassen, die in Betracht gezogen waren, begannen. Obwohl daher die Studie neue Daten über allgemeine Behandlungsunterschiede zwischen Patienten liefert, die SPC oder FC während der klinischen Praxis verschrieben bekamen, können die Ergebnisse nicht herangezogen werden, um Rückschlüsse auf Vergleiche zwischen einer bestimmten SPC-Therapie gegenüber seiner korrespondierenden FC-Formulierung zu ziehen.“</p>
Der Einfluss der Entscheidung, Werte beizubehalten oder zu deckeln, wird diskutiert.	Nicht zutreffend.
Einschränkungen bei Power und Stichprobengröße werden angesprochen.	Ja. „Trotz der großen Probengröße unterliegt die Studie den Einschränkungen retrospektiver Beobachtungsstudien und administrativer „claims“-Daten.“
<ul style="list-style-type: none"> Die Ergebnisse dieser Studie werden im Kontext zum vorhandenen Wissen über die Studienteilnehmer eingestuft. <p>Entsprechende Vergleiche der aktuellen Ergebnisse zu solchen ähnlicher Studien werden durchgeführt.</p>	Ja. „Die Ergebnisse dieser Studie stimmen mit früheren Untersuchungen überein: Bluthochdruckpatienten, die mit einer SPC-Therapie begannen, hatten wesentlich höhere Werte an Compliance und weniger Behandlungsabbrüche innerhalb sechs Monate nach Behandlungsbeginn als Patienten, die

	<p>mit einer FC-Therapie begannen. [...] Diese Ergebnisse spiegeln Daten aus einer weiteren claims-database-Studie wider. Hierbei wurde beobachtet, dass Patienten, die weiterhin eine SPC-blutdrucksenkende Therapie erhielten, signifikant höhere Werte an Persistenz und Compliance aufwiesen sowie weniger Gesundheitsfürsorge in Anspruch nahmen, die im Zusammenhang mit dem Bluthochdruck steht, als Patienten, die von einer SPC- zu einer FC-Therapie wechselten. [...]</p> <p>Wie auch in früheren Studien beobachteten die Autoren, dass Patienten, die ursprünglich FC-blutdrucksenkende Medikation verschrieben bekamen, eher älter waren und mehr Begleitmedikation hatten als Patienten, die mit einem SPC-Arzneiregimen begannen.“</p>
<ul style="list-style-type: none"> Die Ergebnisse und Schlussfolgerungen beziehen sich auf die Ziele der Studie. 	<p>Ja.</p> <p>„Patienten mit Bluthochdruck, die eine SPC-Therapie begannen, hatten eine statistisch signifikant höhere Compliance und Persistenz zur Behandlung als Patienten, die eine FC-Therapie begannen – sowohl auf nationaler Ebene als auch auf staatlicher Ebene.“</p>
<p>Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte</p> <ul style="list-style-type: none"> Potenzielle Interessenkonflikte werden ausgeschlossen. 	<p>Ja, siehe Abschnitt „Transparenz“.</p>

Zeng F, Patel BV, Andrews L, Frech-Tamas F, Rudolph AE. Adherence and persistence of single-pill ARB/CCB combination therapy compared to multiple-pill ARB/CCB regimens. *Curr Med Res Opin* 2010; 26 (12): 2877-2887.

Titel / Zusammenfassung	
<ul style="list-style-type: none"> Der Titel beschreibt und spiegelt das Ziel der Studie wieder. 	<p>Ja: “Adhärenz und Persistenz einer ARB/CCB-Kombinationstherapie in Form einer einzelnen Tablette im Vergleich zu ARB/CCB-Behandlungsregimes mit mehreren Tabletten”</p>
<ul style="list-style-type: none"> Die Zusammenfassung ist eine kurze, präzise Beschreibung und dem Fachzeitschriften-Standard angemessen. 	<p>Ja. Die Zusammenfassung ist eine kurze Übersicht der Ziele, Methoden, Ergebnisse und Schlussfolgerungen der Studie.</p>
<ul style="list-style-type: none"> Die Zusammenfassung ist in einem strukturierten Format (passend zur Fachzeitschrift) abgefasst und enthält mindestens: Ziele; Methoden; Ergebnisse; Schlussfolgerungen. 	<p>Ja. Die Zusammenfassung ist wie auf der linken Seite gegliedert. Die Hauptergebnisse werden numerisch angegeben.</p>
<ul style="list-style-type: none"> Die Zusammenfassung spiegelt ohne Abweichungen den genauen Inhalt der Studie wieder. 	<p>Ja. Es gibt keine Diskrepanzen zwischen der Zusammenfassung und dem Hauptteil der Publikation.</p>

Einführung	
<ul style="list-style-type: none"> Die Autor(en) überprüften vernehmlich die einschlägige Literatur bezüglich des adressierten Themas. Entsprechende klinische Literatur; Entsprechende Literatur zu Compliance und Persistenz; Entsprechenden Literatur zur Gesundheitsökonomie; Weitere _____ (bitte angeben). 	Ja. Relevante Artikel, einschließlich geeigneter klinischer Literatur sowie Literatur über Persistenz, Compliance und Wirtschaftlichkeit, die zwischen 1994 und 2010 veröffentlicht wurden, wurden in der Einleitung genannt.
<ul style="list-style-type: none"> Das Ziel der Studie ist deutlich ausgeführt. 	Ja. „Das Ziel war es, den Einfluss einer ARB/CCB-Kombinationstherapie (Angiotensinrezeptor-Blocker bzw. Dihydropyridin-Kalziumkanalblocker) auf die Adhärenz bei der Bluthochdrucktherapie in Form einer Tablette (SPC; <i>single pill combination</i>) im Vergleich zu einer freien Kombination mit ARBs und CCBs zu untersuchen.“
Ziele und Definitionen	
<ul style="list-style-type: none"> Die Ziele der Studie sind eindeutig definiert und können leicht als eins der folgenden identifiziert werden: explorativ; deskriptiv; analytisch. 	Ja. Das Studienziel wurde klar dargelegt und als „deskriptiv“ beschrieben.
<ul style="list-style-type: none"> Es gibt eine detaillierte Definition der Variablen zu Compliance und Persistenz, basierend auf einer veröffentlichten und akzeptierten Definition. 	<p>Ja. „In dieser Studie wurde die Adhärenz für blutdrucksenkende Medikation durch den Anteil der Tage, an denen die Medikation eingenommen wurde (PDC; <i>proportion of days covered</i>), gemessen. Dies wird von der National Quality Forum and Pharmacy Quality Alliance empfohlen (National Quality Forum, 2009; Pharmacy Quality Alliance. Last accessed July 27, 2010).</p> <p>Um den PDC zu bestimmen, wurde an jedem Tag gekennzeichnet, ob ein Patient die Medikation besessen hatte oder nicht, basierend auf dem Datum der Verschreibung und der Vorratsdauer. Falls ein Patient überlappende Verschreibungsansprüche für die gleiche Medikationsklasse hatte, wurde der spätere Anspruch auf den letzten Tag der Versorgung des ersten Anspruchs gelegt. Damit sollte ein doppeltes Zählen der gleichen Medikation vermieden werden.</p> <p>[...] Die Persistenz wurde anhand der Tage bis zum Abbruch gemessen (Yeaw J, Breener JS, Walt JG, et al. 2009; Chapman RH, Benner JS, Petrilla AA, et al. 2005; Ho PM, Rumsfeld JS, Masoudi FA, et al. 2006; Patel BV, Remigio-Baker RA, Mehta D, et al. 2007; Patel BV, Remigio-Baker RA, Thiebaud P, et al. 2008). Ein Abbruch wurde als eine mindestens 30-tägige Lücke bei der ARB/CCB-Behandlung definiert. Eine frühe Abbruchrate war ein Anzeichen für eine schlechte Compliance für eine bestimmte Medikation.“</p>
<ul style="list-style-type: none"> Compliance oder Persistenz ist das primäre „Ergebnis“ 	Ja. Zielvariablen waren Persistenz, definiert als die

von Interesse oder	Dauer bis zum Therapieabbruch, sowie Adhärenz, definiert als der Anteil an Tagen, an denen PDC $\geq 0,80$ ist.
• Compliance oder Persistenz wird als erklärende oder Kontroll-Variable eingesetzt um die Varianz eines weiteren Ergebnisses zu erklären.	Nicht zutreffend.
Design und Methoden	
Design	
• Das Design ist eindeutig angegeben.	Ja. Dies war eine retrospektive Kohortenstudie, die die Adhärenz und Persistenz bei Bluthochdruckpatienten verglich. Diese erhielten entweder eine ARB/CCB-Therapie in Form einer einzelnen Tablette oder eine freie Kombination.
• Das Design passt zu den Zielen.	Ja. Das Design passt zu den Zielen.
Datenquellen	
• Alle Datenquellen sind angemessen beschrieben.	Ja. „Die Daten aus dieser Untersuchung stammten aus der Datenbank zur Verschreibung der MedImpact Healthcare Systems Inc.. MedImpact ist ein großes, nationales Pharmacy Benefit Management-Unternehmen (PBM) mit Klienten, die Anspruch auf ein Gesundheitsprogramm haben, inklusive Gesundheitsprogrammen für Gewerbe, Selbstversicherte, Bedürftige und ältere Menschen.“
• Der Zeitrahmen für die Daten ist eindeutig angegeben.	Ja. In der Studie wurden Patienten berücksichtigt, bei denen erstmalig eine ARC/CCB-Behandlung zwischen dem 01. Januar 2007 und 31. August 2008 neu begonnen wurde. Sie waren kontinuierlich in das gleiche Gesundheitsprogramm 12 Monate vor und 13 Monate nach Beginn der ARB/CCB-Behandlung eingeschlossen.
• Die Methoden zur Zusammenstellung der Population sind gut beschrieben.	Ja. „Wir benötigten Patienten, die weder vorher mit ARBs noch CCBs behandelt wurden. Dies sollte verhindern, dass Patienten von einer ARB- zu einer CCB-Behandlung bzw. <i>vice versa</i> wechselten. Wenn Patienten mit einer Therapieerfahrung mit ARB oder CCB eingeschlossen wurden, bestand die Möglichkeit, dass sie zu einer anderen Medikation wechselten und dass sie sowohl ARBs als auch CCBs nur von kurzer Dauer bei sich hatten. Der Einschluss jener Patienten wird die Auswirkungen der freien Kombinationsgruppe unterbewerten und die der Gruppe in Form einer einzelnen Pille (SPC) überbewerten. Die in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden in zwei Gruppen unterteilt. Die erste war die SPC-Gruppe. Sie enthielt Patienten, die zu

	<p>Beginn mit Valsartan/Amlodipin oder Amlodipin/Olmesartan Medoxomil therapiert wurden, zwei markengeschützte ARB/CCB-Kombinationstabletten. Valsartan/Amlodipin-HCT wurde zur Analyse nicht herangezogen, da eine unzureichende Anzahl an Patienten die Medikation einnahm, als die Studie initiiert worden war. In der SPC-Gruppe wurde das Indexdatum als der Zeitpunkt definiert, als die Therapie mit der einzelnen Tablette begann.</p> <p>Die zweite Gruppe war die freie ARB/CCB-Kombinationsgruppe. Darin erhielten Patienten das zweite Medikament – entweder ARBs oder CCBs – als Teil einer Kombinationstherapie innerhalb des ersten Monats, nachdem das erste Medikament – entweder CCBs oder ARBs – verabreicht wurde. Damit sollte gewährleistet werden, dass beide Therapien etwa zur selben Zeit begonnen wurde. Das Indexdatum dieser Therapiegruppe war der Zeitpunkt, an dem mit der letzten Medikation in der ARB/CCB-Kombination begonnen wurde.</p>
<ul style="list-style-type: none"> Die Daten wurden angemessen bereinigt (d.h., fehlerhafte Daten wurden berichtigt oder entfernt). 	Nein.
<ul style="list-style-type: none"> Es gibt Belege für die Zuverlässigkeit / Richtigkeit der Daten. 	Ja. „Die Daten aus dieser Untersuchung stammten aus der Datenbank zur Verschreibung der MedImpact Healthcare Systems Inc.. MedImpact ist ein großes, nationales Pharmacy Benefit Management-Unternehmen (PBM) mit Klienten, die Anspruch auf ein Gesundheitsprogramm haben, inklusive Gesundheitsprogrammen für Gewerbe, Selbstversicherte, Bedürftige und älteren Menschen.“
Ein- und Ausschlusskriterien	
<ul style="list-style-type: none"> Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie sind eindeutig ausgeführt. 	Ja. „Zur Analyse geeignete Patienten mussten mindestens 18 Jahre alt sein; zwischen dem 1. Januar 2007 und 30. September 2008 eine neue Behandlung mit entweder einer Valsartan/Amlodipin- bzw. Amlodipin/Olmesartan Medoxomil-SPC-Therapie oder einer ARB plus Dihydropyridin-CCB freien Kombinationstherapie begonnen haben; und kontinuierlich in das gleiche Gesundheitsprogramm 12 Monate vor bzw. 13 Monate nach Initiierung der ARB/CCB-Kombinationsbehandlung eingeschlossen sein.“
<ul style="list-style-type: none"> Die Begründung für diese Kriterien wird dargelegt. 	Nicht zutreffend. Die Kriterien ergeben sich aus der untersuchten Indikation, den Interventionen, dem Design und den Ergebnissen.
<ul style="list-style-type: none"> Die Methode, mit der die Forscher Studienteilnehmer auf Erfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien überprüften, ist angegeben und angemessen. 	Ja. „Die Daten aus dieser Untersuchung stammten aus der Datenbank zur Verschreibung der MedImpact Healthcare Systems Inc.. MedImpact ist ein großes, nationales Pharmacy Benefit

	Management-Unternehmen (PBM) mit Klienten, die Anspruch auf ein Gesundheitsprogramm haben, inklusive Gesundheitsprogrammen für Gewerbe, Selbstversicherte, Bedürftige und älteren Menschen.“
Im Verlauf der Studie wurde kontinuierlich die Eignung bezüglich der Medikamentenerstattung überprüft.	Ja, dies wurde durch eines der Einschlusskriterien verifiziert („[...] waren durchgehend in das gleiche Gesundheitsprogramm 12 Monate lang eingeschlossen.“)
• Es lagen genügend Patientendaten vor, um eine gültige Schätzung der Compliance durchführen zu können.	Ja, dies ist definiert durch das folgende Einschlusskriterium: Patienten haben eine Therapie zwischen dem 01. Januar 2007 und 31. August 2008 begonnen; sie waren kontinuierlich in das gleiche Gesundheitsprogramm 12 Monate vor und 13 Monate nach Beginn der ARB/CCB-Kombinationsbehandlung eingeschlossen.
• Für Studien mit Patienten, die neu auf ein Medikations-Schema eingestellt wurden, gab es eine Auswertung von Daten aus einem ausreichend langen Zeitraum vor Einschluss, um sicherzustellen, dass die Patienten tatsächlich medikamentennaiv waren.	Ja. „Wir benötigten Patienten, die weder vorher mit ARBs noch mit CCBs behandelt wurden. Dies sollte verhindern, dass Patienten von einer ARB- zu einer CCB-Behandlung bzw. <i>vice versa</i> wechselten. Sobald Patienten mit einer Therapieerfahrung mit ARB oder CCB eingeschlossen wurden, bestand die Möglichkeit, dass sie zu einer anderen Medikation wechselten und dass sie sowohl ARBs als auch CCBs nur von kurzer Dauer bei sich hatten. Der Einschluss jener Patienten wird die Auswirkungen der freien Kombinationsgruppe unterbewerten und die der Gruppe in Form einer einzelnen Pille (SPC) überbewerten.“
• Die Dauer des Studienzeitraums ist den Zielen der Studie angemessen.	Ja. 12 Monate scheinen eine ausreichende Dauer, um Compliance und Persistenz in einer Kohortenstudie zu messen.
• Es gibt Belege bezüglich der Einhaltung des Datenschutzes.	Ja, da eine retrospektive Datenanalyse gemacht wurde. Die Daten aus dieser Untersuchung stammten aus der Datenbank zur Verschreibung der MedImpact Healthcare Systems Inc.
• Das Matching, falls für das Studiendesign geeignet, ist gut beschrieben. Matching-Strategien minimieren das Verzerrungspotential; zur Kontrolle der Auswahl-Verzerrung wurden Propensity Scores eingesetzt.	Ja., Propensity Score: „Diese Studie nutze eine Propensity-Score-Gewichtungsmethode, um die Charakteristika zur Baseline beider Behandlungsgruppen auszugleichen. [...] Im ersten Schritt wurde ein logistisches Modell durchgeführt, um die Propensität zu errechnen, in der SPC-Therapiegruppe zu sein. Die Gewichtung der Patienten in der SPC-Gruppe entsprach dem inversen Propensity Score, während die Gewichtung der Patienten in der freien Kombinationsgruppe der inverse Wert von 1 minus des Propensity Score war. Dann wurden multivariable Regressionen durchgeführt und durch die Propensity-Score-Gewichtungen angepasst.“

Bestimmung der Compliance	
<ul style="list-style-type: none"> Die Methoden zur Berechnung der Compliance- oder Persistenz-Variablen werden eindeutig beschrieben. 	<p>Ja.</p> <p>Für die Kalkulation der Compliance: „[...] die Adhärenz für blutdrucksenkende Medikation wurde durch den Anteil der Tage, an denen die Medikation eingenommen wurde (PDC), gemessen.[...] Um PDC zu berechnen, wurde jeder Tag markiert, an dem der Patient eine Medikation besaß oder nicht besaß, basierend auf dem Datum der Verschreibung und der Vorratsdauer.</p> <p>Falls ein Patient überlappende Verschreibungsansprüche für die gleiche Medikationsklasse hatte, wurde der spätere Anspruch auf den letzten Tag der Versorgung des ersten Anspruchs gelegt. Damit sollte ein doppeltes Zählen der gleichen Medikation vermieden werden. Eingetragene Verschreibungsansprüche zum Studienende wurden gekürzt, um zu vermeiden, dass die Versorgungstage über das Studienende hinausgehen.</p> <p>Der Anteil der Tage, an denen die Medikation eingenommen wurde, war für ARB/CCB wie folgt aufgebaut:</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) Jeder Tag wurde dahingehend gekennzeichnet, ob er durch irgendein ARB abdeckt wurde (2) Jeder Tag wurde dahingehend gekennzeichnet, ob er durch irgendein CCB abdeckt wurde (3) Jeder Tag wurde dahingehend gekennzeichnet, ob er durch ARB und CCB abdeckt wurde, falls ARBs = 1 und CCBs = 1 sind (4) Summe aller Tage, die sowohl mit ARB als auch mit CCB abgedeckt sind und die Summe geteilt durch 365 Tage. Volle Adhärenz ist definiert mit $PDC \geq 0,8$. <p>Kalkulation der Persistenz:</p> <p>„Die Persistenz wurde anhand der Tage bis zum Abbruch gemessen. Ein Abbruch wurde als eine mindestens 30-tägige Lücke bei der ARB/CCB-Behandlung definiert. Eine frühe Abbruchrate war ein Anzeichen für eine schlechte Compliance für eine bestimmte Medikation. Die Persistenzvariable wurde durch folgende Schritte zusammengesetzt:</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) Jeder Tag wurde dahingehend gekennzeichnet, ob er durch irgendein ARB abdeckt wurde (2) Jeder Tag wurde dahingehend gekennzeichnet, ob er durch irgendein Dihydropyridin CCB abdeckt wurde (3) Jeder Tag wurde dahingehend gekennzeichnet, ob er durch ARB und CCB abdeckt wurde, falls ARBs = 1 und CCBs = 1 sind (4) Identifizierung des ersten Zeitpunktes, bei dem eine 30-tägige Lücke bezüglich ARBs und CCBs auftrat. Berechnung der Anzahl der Tage vom Indexdatum bis zu dem Datum, an dem eine 30-

	tägige Lücke bei der ARB/CCB-Therapie vorhanden war.“
<ul style="list-style-type: none"> Die Bestimmung entspricht der zuvor beschriebenen Definition. Deuten die Ziele darauf hin, dass in der Studie die Compliance bestimmt werden soll, aber tatsächlich die Persistenz erfasst wird? 	Ja. Sowohl Adhärenz als auch Persistenz sind als Ziele definiert und wurden mit den verfügbaren Daten berechnet und analysiert.
<ul style="list-style-type: none"> Zur Berechnung der Compliance werden Standardmethoden verwendet. Kontinuierliche Messung der Medikations-Verfügbarkeit / Medikationsverfügbarkeitsverhältnis (MPR). Die Forscher erklärten, wie sie Werte größer 1 behandelten. 	<p>Ja.</p> <p>„Die Medikationsadhärenz wurde für die 12 Monate mittels PDC bestimmt. Das lag daran, dass mit PDC genau diejenigen Datumselemente adressiert werden können, an denen der Patient sowohl ARBs als auch CCBs besaß. Eine konservativere Messung der Adhärenz ist das Medikationsverfügbarkeitsverhältnis (MPR; <i>medication possession ratio</i>). Hierbei summiert MPR zunächst die Gesamttage der Versorgung innerhalb des Nachfüllintervalls und teilt dann diese Anzahl durch die Gesamtzahl an Tagen des Nachfüllintervalls. MPR unterscheidet nicht, ob der Patient sowohl ARBs als auch CCBs an einem bestimmten Tag hatte.</p> <p>Ein Patient könnte beispielsweise die freie Kombination aus ARBs und CCBs verwenden. Nachdem er im ersten Monat sowohl ARBs als auch CCBs verwendet, verwendet er von Monat 2 bis 6 ausschließlich ARB und von Monat 7 bis 12 CCB. Eine PDC-Messung würde herausfinden, dass der Patient im ersten Monat nur zur ARB-CCB-Behandlung adhären ist, wenn der PDC-Wert gleich 0,083 (1/12) ist. Eine Messung des MPR würde ergeben, dass der Patient eine 13-monatige Versorgung von ARBs und CCBs hat und einen höheren Wert ergeben.“</p> <p>Die PDC-Messung zur Patienten-Compliance wird immer häufiger genutzt (Peterson et al., 2007). Der Umgang mit Werten größer 1 wurde nicht erwähnt.</p>
<ul style="list-style-type: none"> Wurden die Werte beibehalten oder in 1 konvertiert? Lücken-Methoden (kontinuierliche Messung der Medikations-Lücken). Die Forscher erklärten, wie sie negative Lücken-Werte behandelten. 	Nein.
<ul style="list-style-type: none"> Wurden die Werte beibehalten oder in 0 konvertiert (keine Lücke)? Anteil der erfassten Tage. 	Nein.
<p>Standardmethoden zur Berechnung der Persistenz</p> <ul style="list-style-type: none"> Wenn eine atypische Methode zur Berechnung der Compliance verwendet wurde, ist die Begründung / Formel für die neue Methode angegeben. 	Ja: Die Persistenz wurde anhand der Tage bis zum Abbruch gemessen (Kaplan-Meier-Kurve).
<ul style="list-style-type: none"> Die Forscher gaben eine sachgemäße Erklärung dafür, wie mit (Daten von) Patienten, die Medikamente innerhalb oder zwischen den therapeutische Klassen wechselten, umgegangen wurde. 	Nicht zutreffend.

<ul style="list-style-type: none"> • Wenn mehrere Medikationen innerhalb einer einzigen Bewertung von Compliance oder Persistenz berücksichtigt wurden, stellten die Forscher eine Begründung und / oder eine Formel für diese Variable bereit. Es wurde der Durchschnitt der MPR / Lücke über verschiedene Medikationen verwendet. 	Nicht zutreffend.
<p>Die kontrollierte Analyse für den Einfluss darauf, wie vielen Medikamente in eine einzelne Variable zusammengefasst wurden. Analyse zur Kontrolle des Einflusses darauf, wie viele Medikamente in einer Variablen kombiniert wurden. Wurde eine weitere Variable generiert, um anzuzeigen, ob die Patienten ein oder mehrere Medikamente zur Diabetes-Behandlung erhielten? Gibt es ein logisches Argument für die Kombination der MPRs? Es könnte angemessener sein die MPRs für Medikamente die den gleichen Zustand behandeln zu kombinieren (z.B. Kombination des MPR für zwei Diabetes-Medikamente) als Kombinationen der MPRs für Medikamente zur Behandlung verschiedener Indikationen.</p>	Nicht zutreffend.
Statistische Analysen	
Im Allgemeinen wird die Verwendung kontinuierlicher Daten zur Messung von Compliance und Persistenz unterstützt.	
<ul style="list-style-type: none"> • Wenn kontinuierliche Daten in kategorische Daten konvertiert wurden, sollten die Gründe für die Auswahl der Schnittpunkte angegeben sein und mit den bestehenden Nachweisen der Compliance für die ausgewählte Population (z. B. Schnitt-Punkt von 95 % am günstigsten für antiretrovirale Medikament, aber 80 % für Hypertonie) übereinstimmen. 	Nicht zutreffend. Daten zu Compliance und Persistenz wurden nicht in kategoriale Daten umgewandelt.
<ul style="list-style-type: none"> • Die Tests sind angesichts der Ziele, Design und Art der Daten geeignet. 	Ja. "Zwei multivariable Modelle wurden genutzt, um die Adhärenz und die Persistenz zur Therapie zu untersuchen. Das erste Model war ein logistisches Model, das die Wahrscheinlichkeit untersucht, dass ein Patient einen PDC $\geq 0,8$ erreicht. Das zweite Modell war ein Cox-Regressionsmodell, das die Zahl der Tage zum Abbruch untersuchte. Ein Streitpunkt in der multivariablen Analyse ist, ob Patienten verschiedener Kohorten vergleichbar sind. Sollten Patienten in verschiedenen Kohorten eindeutig verschiedene Charakteristika aufweisen, können heterogene Charakteristika die Behandlungsgruppen durcheinanderbringen und die multivariable Modelanalyse könnte diese Unterschiede nicht ausreichend korrigieren. Für so einen Fall kann die Propensity-Score-Analyse verwendet werden, um Patienten in unterschiedlichen Kohorten vergleichbar zu machen." Siehe auch Abschnitt über Propensity-Score.

• Angemessene Anpassungen für Mehrfachvergleiche wurden durchgeführt.	Nicht zutreffend.
• Angemessene Anpassungen der Analysen wurden vorgenommen, wenn die Daten nicht normalverteilt waren.	Nein.
• Berechnungen zu Power und / oder Stichprobengröße sind angegeben und angemessen.	Nein.
• Es gab den Versuch, Verzerrungen der Auswahl zu kontrollieren. (z. B. Propensity Scoring).	Ja. Diese Studie nutze eine Propensity-Score-Gewichtungsmethode, um die Charakteristika zur Baseline beider Behandlungsgruppen auszugleichen. Diese Methode wird verwendet, da sie gegenüber fehlerhaften Modellspezifizierungen unempfindlicher als Propensity-Score-Matching oder Propensity-Score Stratifizierung ist. Im ersten Schritt wurde ein logistisches Modell durchgeführt, um die Propensität zu errechnen, in der SPC-Therapiegruppe zu sein. Die Gewichtung der Patienten in der SPC-Gruppe entsprach dem inversen Propensity Score, während die Gewichtung der Patienten in der freien Kombinationsgruppe der inverse Wert von 1 minus Propensity Score war. Dann wurden multivariable Regressionen durchgeführt und durch die Propensity-Score-Gewichtungen angepasst.
• Wenn der Forscher eine Zuordnung zwischen Compliance oder Persistenz und einer weiteren Variablen auswertete, versuchte der Forscher weitere Variablen zu steuern, welche die Zuordnung hätten durcheinanderbringen können.	Nicht zutreffend.
Präsentation und Diskussion der Untersuchungsergebnisse	
Ergebnisse	
• Die Verteilung der Compliance- oder Persistenz-Variablen wird vorgestellt.	Nein.
• Test-Statistiken und Konfidenzintervalle werden zusätzlich zu P-Werten adäquat wiedergegeben.	Ja, siehe Tabelle 2 und 3.
• Die Anzahl Studienteilnehmer wird in Tabellen und Diagramme eindeutig dargestellt.	Ja, siehe Tabelle 1.
• Diagramme wurden mit geeignetem Maßstab erstellt.	Ja. Kaplan-Meier-Schätzer über ein Jahr mit Persistenzraten zwischen 0 und 1.
Diskussion / Schlussfolgerung	
• Auf Einschränkungen wird angemessen hingewiesen und die Auswirkungen der Einschränkungen werden diskutiert.	Ja. „Diese Studie unterlag mehreren Einschränkungen. Die Studie basierte komplett auf administrativen

	<p>„Pharmacy-Claims“-Daten. Faktoren, die zur Behandlung von Bluthochdruck wichtig sind – wie beispielsweise Blutdruck über die Zeit und UEs – sind nicht verfügbar. Zudem ist die Auswirkung auf die Bluthochdruckbehandlung nicht bekannt. Die Zielvariable wurde basierend auf dem Datum der Verschreibung und der Vorratsdauer gemessen. Es war nicht bekannt, ob Patienten die Medikation einnahmen oder nicht. Außerdem wurden die Patienten in beiden Gruppen nicht randomisiert. Auch wenn die Propensity-Score-Gewichtungsmethode Unterschiede in beobachtbaren Charakteristika berücksichtigen kann, so kann sie nicht unbeobachtbare Charakteristika ausgleichen. Die Krankengeschichte der Patienten wurde auf ein Jahr vor dem Indexdatum begrenzt. Es war möglich, dass eingeschlossene Patienten ARBs oder CCBs ein Jahr vor dem Indexdatum eingenommen hatten. Schlussendlich wurden die Daten für diese Untersuchung aus einer PBM (MedImpact) bezogen. Infolgedessen sollte eine Extrapolation der Ergebnisse auf andere Gesundheitsprogramme mit Vorsicht durchgeführt werden.“</p>
Der Einfluss der Entscheidung, Werte beizubehalten oder zu deckeln, wird diskutiert.	Nicht zutreffend.
Einschränkungen bei Power und Stichprobengröße werden angesprochen.	Nein.
<ul style="list-style-type: none"> Die Ergebnisse dieser Studie werden im Kontext zum vorhandenen Wissen über die Studienteilnehmer eingestuft. Entsprechende Vergleiche der aktuellen Ergebnisse zu solchen ähnlicher Studien werden durchgeführt. 	<p>Ja. „Ergebnisse dieser Untersuchung stimmten mit der Hypothese überein, dass die Verbraucherfreundlichkeit und Einfachheit einer SPC-Therapie die Adhärenz wesentlich verbessern kann. Das Ausmaß dieser Adhärenzverbesserung ähnelte dem, was in einer früheren Untersuchung gefunden wurde. Hierbei zeigte eine Metaanalyse dreier Studien über Bluthochdruck, dass SPCs das Risiko der Nichtadhärenz um 24 % senken können, während diese Studie gezeigt hat, dass es um 23 % gesenkt werden kann.“</p>
<ul style="list-style-type: none"> Die Ergebnisse und Schlussfolgerungen beziehen sich auf die Ziele der Studie. 	<p>Ja. Die Studie zeigte, nachdem die beobachtbaren Unterschiede adjustiert wurden, dass Patienten mit einer ARB/CCB-Therapie in Form einer einzelnen Tablette eine höhere Adhärenz und Persistenz zeigten als diejenigen Patienten, die eine freie Kombinationstherapie mit den einzelnen Komponenten erhielten. Die Daten legen nahe, dass die verbesserte Adhärenz eine Grundlage sein kann für eine Verschreibung einer Therapie mit einzelnen Tabletten (SPC). Zudem weisen sie darauf hin, dass ARB/CCB-SPC-Therapien ein Instrument für Gesundheitsprogramme sein können, um die</p>

	Adhärenz bei blutdrucksenkender Medikation zu verbessern.
Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte • Potenzielle Interessenkonflikte werden ausgeschlossen.	Ja, siehe auch Abschnitt „Transparenz“.

CHECKLIST International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR)
A Checklist for Retrospective Database Studies – Report of the ISPOR Task Force on
Retrospective Databases

Source: Motheral: Value in Health 2003; 6 (2): 90-97

Chang J, Yang W, Fellers T, Kahler KH, Orloff J, Xie J, Tsaneva M, Yu P, Wu E. Chart review of patients on valsartan-based single-pill combinations vs. ARB-based free combinations for BP goal achievement. Curr Med Res Opin 2010;26:2203-12.

<i>Relevanz: Wurden die Datenattribute ausreichend detailliert für die Entscheidungsträger beschrieben, um zu entscheiden, ob es gute Gründe für die Verwendung der Datenquelle gab, der Verallgemeinerbarkeit der Datenquelle insgesamt und wie die Ergebnisse im Zusammenhang mit der eigenen Organisation interpretiert werden können?</i>	Ja: "Diese Studie basiert auf einem Review von Krankenakten hypertensiver Patienten, die Valsartan-basierte Kombinationspräparate oder freie Kombinationen von ARB + Kalziumkanalblocker (CCB) oder ARB + Hydrochlorothiazid (HCTZ) erhielten (Index-Therapie genannt). Hausärzte (PCP: <i>primary care physician</i>) einschließlich Internisten und Kardiologen in den 9 Staaten der südlichen Zentral-Region (Texas, Alabama, Mississippi, Missouri, Louisiana, Kansas, Tennessee, Arkansas, Oklahoma), zusammengefasst in einem Ärztepool, wurden durch einen auf Online-Arztstudien spezialisierten Dienstleister (All Global Ltd, New York, NY) in die Studie eingeschlossen. Der vorhandene Ärztepool wurde repräsentativ für Ärzte in den USA bezüglich Standort, Spezialgebiet, städtischer versus ländlicher Umgebung und Krankenhaus versus niedergelassene Praxis gewählt. Eine geschichtete Zufallsstichprobe wurde angewandt, um Ärzte in den Ärztepool zu rekrutieren.[...] Daher, vorausgesetzt, dass es keine systematischen Unterschiede zwischen PCPs und Kardiologen, die sich für oder gegen eine Teilnahme an dieser Studie entschieden, gibt, waren die Ärzte in unserer Studie repräsentativ für alle PCPs und Kardiologen in der südlichen Zentral-Region der USA. [...] Ärzte wurden gebeten, um die Zufälligkeit in der Patientenauswahl zu maximieren, jeden geeigneten Patienten zu wählen, dessen Nachname mit einem Computer-generierten zufälligen Buchstaben begann. Wenn der Arzt keinen Patienten hatte, dessen Nachnamen mit diesem Buchstaben begann, konnte er auch einen Patienten auswählen, dessen Name mit dem nächsten Buchstaben im Alphabet begann."
<i>Reliabilität und Validität: Wurde die Zuverlässigkeit und die Gültigkeit der Daten beschrieben, einschließlich aller Daten-Qualitätskontrollen und</i>	Nicht zutreffend: " In der Krankenakten-Überprüfung wurde von den beteiligten Ärzten gefordert, Daten zur Behandlung und zum Blutdruck (BD) mit einem

<i>Daten-Bereinigerungsverfahren?</i>	standardisierten Formular aus den Krankenakten zu erfassen. Dieses Formular sammelte Informationen über bis zu drei aufeinander folgende BD-Messungen nach dem 45. Tag seit der Einleitung der Index-Therapie sowie die Datumsangaben, an denen die BD-Werte gewonnen wurden."
<i>Verknüpfungen: Wurden die erforderlichen Verknüpfungen von Datenquellen und/oder unterschiedlichen Pflege-Standorten entsprechend durchgeführt, unter Berücksichtigung der Unterschiede in Kodierung und Berichterstattung für alle Quellen?</i>	In der Krankenakten-Überprüfung wurde von den beteiligten Ärzten gefordert, Daten zur Behandlung und zum Blutdruck (BD) mit einem standardisierten Formular aus den Krankenakten zu erfassen. Dieses Formular sammelte Informationen über bis zu drei aufeinander folgende BD-Messungen nach dem 45. Tag seit der Einleitung der Index-Therapie sowie die Datumsangaben, an denen die BD-Werte gewonnen wurden. Der 45. Tag nach Einleitung der Index-Therapie wurde gewählt, weil aufgrund einer JNC7-Empfehlung die meisten Patienten in monatlichen Abständen nach Beginn der Behandlung zum Follow-up und zur Anpassung der Medikamente wiederkommen sollten. Die weiteren 15 Tage wurden hinzugefügt, um Schwankungen in der Nachsorge-Überwachung in der Praxis zu ermöglichen. Darüber hinaus spiegeln die BD-Messungen vom 45. Tag nach Behandlungsbeginn am wahrscheinlichsten das stabilisierte BD-Niveau des Patienten bei der Nachsorge wider.
<i>Eignung: Haben die Autoren die Daten beschrieben, die für die Bestimmung der Eignung eines Teilnehmers verwendet wurden?</i>	Nicht zutreffend für die aktuelle Studie (diese Frage bezieht sich auf die Verschreibungs-Datenbanken – "bei denen Patienten geeignet sind, im beobachteten Zeitraum Beihilfe zu erhalten")
<i>Datenanalyseplan: Wurde ein Datenanalyseplan inklusive Studienhypothesen vorab erstellt?</i>	Ziel: "Das Ziel dieser Beobachtungsstudie war der Vergleich der BD-Zielerreichung bei hypertensiven Patienten, die entweder begonnen haben mit oder zu Valsartan-basierten Kombinationspräparaten wechselten, gegenüber ARB-basierten freien Kombinationen aus denselben Klassen und zwar mithilfe einer Online-Krankenakten-Überprüfung, die von Ärzten in der südlichen Zentral-Region in den Vereinigten Staaten durchgeführt wurde." Stichprobenschätzung: „Unser Ziel war es, genug Patienten in jeder Index-Therapie-Gruppe zu rekrutieren, so dass die Studie eine Hazard Ratio (HR) von 1,1, zwischen jeder Art von Valsartan-basiertem Kombinationspräparat versus seiner entsprechenden ARB-basierten freien Kombination der gleichen Klasse, bei Anwendung des Log-Rank Tests, erreicht (d.h., Vergleich der Kombinationspräparate von Valsartan / Amlodipin versus freier Kombinationen von ARB + CCB oder Vergleich der Kombinationspräparate von Valsartan/HCTZ versus freier Kombinationen von ARB + HCTZ). Wir gingen davon aus, dass die Blutdruck-Zielerreichungsrate beim Valsartan-basierten Kombinationspräparat bei 65% lag und damit 15% niedriger, als die berichtete Blutdruck-Zielerreichungsrate für ARB-basierte Kombinationspräparate in klinischen Studien. Bei einem zweiseitigen α -Level von 0,05 und einem β -Level von 0,1 wurden 173 Patienten für jede Index-

	Therapie-Gruppe benötigt, um einen signifikanten Unterschied der HR = 1.1 im Log-Rank-Test zu erreichen. In dieser Studie wurden Informationen von etwa 200 Patienten in jeder Index-Therapie-Gruppe erhoben.
<i>Auswahl des Designs: Hat der Untersucher eine Begründung für das spezielle Untersuchungsdesign erbracht?</i>	Ja: "Die Studie soll die Wirkungen der am häufigsten verschriebenen ARB-basierten Kombinationspräparate versus ARB-basierten freien Kombinationen derselben Klassen auf BD-Ziel-Erreichung in der Praxis vergleichen. Daher wurden Valsartan-basierte Kombinationspräparate, einschließlich Kombinationspräparate von Valsartan / Amlodipin und Valsartan / HCTZ, in die Gruppe der ARB-basierten Kombinationspräparate gewählt. In der ARB-basierten Gruppe der freien Kombinationen wurden alle ARB-basierten freien Kombinationen derselben Klasse (z. B. ARB + CCB und ARB + HCTZ) eingeschlossen. Die Studie beschränkt die Vergleichsgruppe nicht auf Valsartan-basierte freie Kombinationen, da in der Praxis alle freien Kombinationen von ARB + CCB und ARB + HCTZ die freie Kombinations-Alternative zu Valsartan-basierten Kombinationspräparaten sind."
<i>Einschränkungen des Untersuchungsplans: Hat der Autor potentielle Einschränkungen dieses Designs identifiziert und adressiert?</i>	Ja: Die Studie hat verschiedene Einschränkungen. [...] Die BD-Zielerreichung kann in der Praxis eine Folge von Wirksamkeit und Compliance sein. Da die vorliegende Studie den Gesamtunterschied in der BD-Zielerreichung zwischen Valsartan-basierten Kombinationspräparaten versus freien Kombinationen von ARB beurteilt, war es nicht möglich zu differenzieren, wie viel des Gesamtunterschiedes der Compliance, Wirksamkeit oder Sicherheit zuzuordnen war. [...] Die Studie konnte keine BD-Zielerreichung vor dem 45. Tag nach Beginn der Index-Therapie zeigen; noch konnte untersucht werden, wie schnell die Patienten das BD-Zielereignis in der Gruppe mit Valsartan Kombinationspräparaten versus der Gruppe mit freien Kombinationen mit ARB erreichten."
<i>Behandlungseffekt: Für Studien, die Rückschlüsse auf die Auswirkungen einer Intervention zu machen versuchen, hat die Studie eine Vergleichsgruppe eingeschlossen und haben die Autoren den Prozess zur Identifizierung der Vergleichsgruppe und die Merkmale der Vergleichsgruppe, wie sie mit der Interventionsgruppe in Beziehung steht, beschrieben?</i>	Ja: BD-Zielerreichung wurde bei hypertensiven Patienten unter Valsartan-basierten Kombinationspräparaten versus ARB-basierten freien Kombinationen derselben Klassen verglichen.
<i>Stichproben-Auswahl: Wurden die Ein- und Ausschluss-Kriterien und die Schritte, die zum Herleiten der finalen Stichprobe aus der ursprünglichen Population verwendet wurden, dargelegt?</i>	Ja, durch die Auswahl der Ärzte (s.o.) und die folgenden Einschlusskriterien: (1) Patienten, die entweder begonnen haben mit einer oder zu einer der vier blutdrucksenkenden Kombinationstherapien (Index-Therapie) zwischen dem 1. Juli 2008 und 30. Juni 2009 wechselten, mussten mindestens 18 Jahre oder älter sein: Kombinationspräparat Valsartan/Amlodipin, irgendeine freie Kombination von ARB+CCB, Kombinationspräparat Valsartan/HCTZ und irgendeine freie Kombination von ARB+HCTZ; (2) Patienten müssen innerhalb eines Monats vor der Einleitung der Index-Therapie einen hohen BD (systolischen BD \geq 140 mmHg oder diastolischen BD \geq 90 mmHg) gehabt haben; und (3)

	Patienten müssen mindestens eine BD-Messung mehr als 45 Tage nach Einleitung der Index-Therapie gehabt haben."
<i>Eignung: Sind die Patienten über den Zeitraum, in dem Messungen stattfinden, geeignet?</i>	Nicht zutreffend. (Dies war eine Krankenakten-Review-Studie)
<i>Zensur: Wurden Ein- und Ausschlusskriterien oder Kriterien zur Eignungsfeststellung verwendet, um eine Zensur zu adressieren und wurden die Auswirkungen auf die Studienergebnisse diskutiert?</i>	Ja, die begrenzte Verallgemeinerbarkeit der Daten wurde diskutiert.
<i>Operative Definitionen: Sind Fall- (Patienten) und Endpunkten-Kriterien (Ergebnisse) explizit durch Diagnose, Medikations-Marker, Prozedur-Codes und / oder andere Kriterien definiert?</i>	Ja: Der primäre Endpunkt der Studie war die BD-Zielerreichung, die nach den Richtlinien von JNC7 und der American Heart Association / American College of Cardiology definiert wurde. (1) Erwachsene Patienten mit Bluthochdruck, die Diabetes, chronisches Nierenleiden oder koronare Herzerkrankung haben: systolischer Blutdruck < 130 mmHg und diastolischer Blutdruck < 80 mmHg. (2) Erwachsene Patienten mit Bluthochdruck ohne die oben genannten Komorbiditäten: systolischer Blutdruck < 140 mmHg und diastolischer Blutdruck < 90 mmHg.
<i>Gültigkeit der Definition: Haben die Autoren eine Begründung und / oder Literaturbeispiele für die Definitionen und verwendeten Kriterien zur Verfügung gestellt und wurden Sensitivitätsanalysen für Definitionen oder Kriterien, die umstritten, unsicher oder neuartig sind, durchgeführt?</i>	Ja, Leitlinien der JNC7 und AHA / ACC. Sensitivitätsanalysen: Nicht zutreffend.
<i>Terminierung der Ergebnisse: Gibt es eine klare zeitliche (sequenzielle) Beziehung zwischen der Exposition und dem Ergebnis?</i>	Ja. Der Blutdruck wurde am Tag 45 nach Index-Therapie gemessen (Empfehlung nach JNC7). Allerdings: "...Die Studie konnte weder eine BD-Ziel-Erreichung vor dem 45. Tag nach Einleitung der Index-Therapie identifizieren; noch konnte sie prüfen, wie schnell die Patienten das BD-Ziel in der Gruppe der Valsartan-basierten Kombinationspräparate gegenüber der Gruppe der ARB-basierten freien Kombinationen erreichten."
<i>Ereignis-Erfassung: Sind die gesammelten Daten in der Lage, die Interventionen und Ergebnisse zu identifizieren, wenn sie tatsächlich aufgetreten sind?</i>	Nicht zutreffend (bezogen auf Verschreibungsdatenbank)
<i>Krankheits-Verlauf: Besteht ein Zusammenhang zwischen dem natürlichen Verlauf der untersuchten Krankheit und dem Analyse-Zeitraum?</i>	Nicht zutreffend für Bluthochdruck.
<i>Ressourcen-Bewertung: Haben die Autoren bei Studien, die Kosten untersuchen, eine vollständige Liste der Ressourcen, die durch die Intervention angesichts der Perspektive der Studie beeinflusst sind, definiert und untersucht, und wurden die Ressourcenpreise, die die Alternativkosten der Ressource widerspiegeln, angepasst, um eine übereinstimmende Bewertung zu liefern?</i>	Nicht zutreffend.
<i>Kontroll-Variablen: Wenn das Ziel der Studie in der Untersuchung des Behandlung-Effekts liegt, welche Methoden wurden verwendet, um andere Variablen zu kontrollieren, die den interessierenden Endpunkt beeinflussen können?</i>	Das proportionale Cox Hazard-Modell wurde angewandt, um die Wahrscheinlichkeit zu schätzen, den Zielblutdruck zu erreichen. Dies wurde bei Patienten, die Valsartan Kombinationspräparate bekamen, versus jenen, die freie Kombinationen mit ARB bekamen, geschätzt, bei gleichzeitiger Kontrolle der Demographie der Patienten, Blutdruckwert über

	dem normalen Standard bei Baseline, Anamnese der Hypertonie, Komorbiditäten, vorherige Verwendung der Kombinationstherapie und gleichzeitige Verwendung anderer blutdrucksenkender Medikamente.
<i>Statistisches Modell: Haben die Autoren die Begründung für das verwendete Modell / die statistische Methode abgeben?</i>	Nein. Jedoch konnten die verwendeten statistischen Methoden (multiple Regression, Kaplan-Meier für die Zeit bis zur Erreichung des Zielblutdrucks, proportionale Cox Hazard Modelle wurden verwendet, um die Wahrscheinlichkeit der Erreichung des Blutdruck-Zielwerts zu schätzen, usw.) als Standardmethoden für retrospektive Analysen betrachtet werden.
<i>Einflussgrößen: Haben die Autoren die Empfindlichkeit der Ergebnisse auf Einflussgrößen geprüft?</i>	Nicht durchgeführt, aber die Fallzahl ist hoch (n=812).
<i>Wichtige Variablen: Haben die Autoren alle Variablen, die laut Hypothese das Ergebnis von Interesse beeinflussen, identifiziert und alle verfügbaren Variablen in ihr Modell eingeschlossen?</i>	Ja, siehe Kontroll-Variablen.
<i>Tests der statistischen Annahmen: Haben die Autoren die Gültigkeit der statistischen Annahmen, die ihrer Analyse unterliegen, geprüft?</i>	Es wurden keine Modell-Spezifikations-Tests diskutiert.
<i>Multiple Testverfahren: Wenn Analysen mehrerer Gruppen vorgenommen wurden, wurden die statistischen Testverfahren angepasst, um dies zu berücksichtigen?</i>	Nicht zutreffend.
<i>Modellprognose: Wenn die Autoren multivariate statistische Methoden in ihren Analysen verwenden, diskutieren sie, wie gut diese Modelle prognostizieren, was sie beabsichtigen zu prognostizieren?</i>	Nicht durchgeführt.
<i>Theoretische Grundlagen: Haben die Autoren eine Theorie für die Ergebnisse zu Verfügung gestellt und habe sie auch andere plausible Alternativ-Erklärungen für die Ergebnisse ausgeschlossen?</i>	Ja: "Die Ergebnisse zeigten, dass Patienten, die entweder begonnen haben mit oder später zu blutdrucksenkenden Therapien mit Valsartan-basierten Kombinationspräparaten wechselten, eine höhere Wahrscheinlichkeit hatten, den BD-Zielwert während des Beobachtungszeitraums zu erreichen, im Vergleich zu Patienten, die freie Kombinationen von ARB + CCB oder ARB + HCTZ erhielten. Die Kaplan-Meier Analyse zeigte einen konsistenten Vorteil für die Valsartan-basierten Kombinationspräparate bei der BD-Zielerreichung über die Zeit. Bereinigt um Baseline-Merkmale in der multivariaten Regressionsanalyse, zeigte der Vergleich zwischen Patienten mit jedem der Valsartan-basierten Kombinationspräparate und Patienten mit irgendeiner freien ARB-basierten Kombination, dass die Verwendung von Kombinationspräparaten mit einer deutlich höheren Wahrscheinlichkeit der Erreichung des BD-Zielwertes in Verbindung gebracht wurde. [...] Patienten in der Praxis könnten mehr durch die Komplexität der Medikament-Therapien und der steigenden medizinischen Kosten beeinflusst sein und so größere Unterschiede bei der Compliance und möglichen Ergebnissen zwischen Kombinationspräparaten und freien Kombinations-Schemata

	<p>aufweisen. [...] Die Patienten wurden nicht zufällig entweder zu Valsartan-basierten Kombinationspräparaten oder ARB-basierten freien Kombinationen zugewiesen und daher könnten unbeobachtete Unterschiede Einfluss auf die Ergebnisse genommen haben. In die multivariaten Analysen jedoch, wurden Schlüsselfaktoren, die den BD-Zielwert beeinflussen könnten, wie zum Beispiel Demographie, Komorbiditäten, Anamnese der Hypertonie, andere blutdrucksenkende Medikamente usw., kontrolliert, um die unabhängige Verbindung zwischen Valsartan-basierten Kombinationspräparaten gegenüber ARB-basierten freien Kombinationen zu untersuchen. [...] Die Studie wurde in der südlichen Zentral-Region durchgeführt und somit könnten die Ergebnisse nicht in anderen Regionen gelten, weil das Praxis-Muster variieren könnte. Die Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse könnte möglicherweise weiter begrenzt sein, wenn Patienten bei Ärzten, die geantwortet haben, andere Eigenschaften haben als bei denen, die nicht geantwortet haben. Es wurden jedoch Anstrengungen unternommen, um Ärzte und Patienten zufällig zu rekrutieren, um sicherzustellen, dass die Stichprobe repräsentativ war für erwachsene Patienten, die in der südlichen Zentral-Region die Index-Therapien bekamen."</p>
<p><i>Praktische gegenüber statistische Signifikanz: Wurden die statistischen Ergebnisse auf ihre klinische oder wirtschaftliche Bedeutung hin interpretiert?</i></p>	<p>"Deshalb gibt es einen zunehmenden Bedarf einer klinischen Evidenz zur Wirksamkeit der Kombinationspräparate versus freie Kombinationen in der Praxis. Unter Verwendung der Daten aus der Praxis, unterstützt die aktuelle Studie weiter, dass Patienten, die Kombinationspräparate einnahmen, eher den BD-Zielwert erreichten im Vergleich zu denjenigen, die freie Kombinationen einnahmen. Zukünftige Studien können eingehender untersuchen, wie diese Differenz in der BD-Zielwert-Erreichung in eine Verringerung für das Risiko von Herz-Kreislauf-Ereignissen überführt werden kann."</p>
<p><i>Verallgemeinerbarkeit: Haben die Autoren die Populationen und die Einstellungen diskutiert, auf welche die Ergebnisse verallgemeinert werden können?</i></p>	<p>Ja: "Ferner könnten die Ergebnisse der Studie nur eine begrenzte Verallgemeinerbarkeit haben. Die Studie wurde in der südlichen Zentral-Region durchgeführt und somit könnten die Ergebnisse nicht in anderen Regionen gelten, da das Praxis-Muster variieren könnte. Die Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse könnte möglicherweise weiter begrenzt sein, wenn Patienten bei Ärzten, die geantwortet haben, andere Eigenschaften haben als bei denen, die nicht geantwortet haben. Es wurden jedoch Anstrengungen unternommen, um Ärzte und Patienten zufällig zu rekrutieren, um sicherzustellen, dass die Stichprobe repräsentativ war für erwachsene Patienten, die in der südlichen Zentral-Region die Index-Therapien bekamen."</p>

Anhang 4-I: Methodik der eingeschlossenen Studien – Meta-Analysen

Publikation: Bangalore et al., 2007

Item ^a	Charakteristikum	Information
-	Titel	
1	Identifikation als Bericht einer systematischen Übersicht, Meta-Analyse oder beidem.	Ja, im Titel: Fix-Dosis-Kombinationen verbessern die Medikationscompliance: Eine Meta-Analyse.
-	Zusammenfassung	
2	Strukturierte Zusammenfassung mit den Stichworten (sofern geeignet): Hintergrund; Ziele; Datenquellen, Auswahlkriterien der Studien, Teilnehmer und Interventionen; Bewertung der Studie und Methoden der Synthese; Ergebnisse; Einschränkungen; Schlussfolgerungen und Implikation der wichtigsten Ergebnisse; Registrierungsnummer der systematischen Übersicht.	<p>Ja: Hintergrund: Compliance in der Behandlung ist eine unabdingbare Voraussetzung für eine erfolgreiche Behandlung chronischer Erkrankungen wie Bluthochdruck. Fix-Dosis-Kombinationen sollen das Medikationsregime vereinfachen und möglicherweise die Compliance verbessern. Jedoch sind die Daten für den Vergleich der Fix-Dosis-Kombination mit freien Medikationsregimes zur Verbesserung der Medikationscompliance des Patienten begrenzt.</p> <p>Methoden: Wir haben eine MEDLINE-Suche über Studien mit den Begriffen „fixed-dose combinations“, „compliance“ und/oder „adherence“ durchgeführt. Die Einschlusskriterien waren Studien mit Fix-Dosis-Kombination gegenüber freien, separat gegebenen Medikationsregimes. Nur Studien, die Angaben zur Patienten-Compliance beinhalteten, wurden eingeschlossen.</p> <p>Ergebnisse: Von den 68 Studien mit Fix-Dosis-Kombinationen erfüllten nur neun Studien die Einschlusskriterien. Zwei Studien wurden mit Patienten mit Tuberkulose, vier in der Bluthochdruck-Population, eine mit Patienten mit HIV und zwei mit einer Diabetes-Population durchgeführt. Insgesamt 11.925 Patienten mit Fix-Dosis-Kombinationen wurden mit 8.317 Patienten mit freien Medikationsregimen verglichen. Eine Fix-Dosis-Kombination führte zu einem um 26 % verringerten Risiko der Nicht-Compliance verglichen mit einem freien Medikationsregime (gepooltes relatives Risiko [RR] 0,74; 95 % Konfidenzintervall [CI], 0,69 - 0,80; $P < 0,0001$). Es gab keine Hinweise auf Heterogenität in dieser Analyse ($\chi^2 = 14,49$, $df = 8$; $P = 0,07$). Eine Subgruppen-Analyse der vier Hypertonie-Studien zeigte, dass Fest-Dosis-Kombinationen (gepooltes RR 0,76; 95 % CI, 0,71-0,81; $P < 0,0001$) das Risiko der Nicht-Compliance von Medikamenten um 24 %</p>

Item ^a	Charakteristikum	Information
		<p>gegenüber der Behandlung mit freien Medikationsregimen verringert.</p> <p>Schlussfolgerungen: Fix-Dosis-Kombination verringern das Risiko der Nicht-Compliance von Medikamenten und sollten bei Patienten mit chronischen Erkrankungen (wie Bluthochdruck) zur Verbesserung der Medikamenten Compliance, welche zu besseren klinischen Ergebnissen führen kann, in Betracht gezogen werden.</p>
-	Einleitung	
3	Wissenschaftlicher Hintergrund und Begründung der Studie.	<p>Kardiovaskuläre Erkrankungen sind die Hauptursache für Morbidität und Mortalität beider Geschlechter und aller Rassen in den USA.</p> <p>Bei chronischen kardiovaskulären Erkrankungen, wie Bluthochdruck, Hyperlipidämie und Diabetes, bekommt der Großteil der Patienten zwei oder mehr Medikamente für eine optimale Behandlung. Einige Studien haben gezeigt, dass die Behandlung mit einem einzigen antihypertensiven Agens den Blutdruck unter 140/90 mmHg bei < 50% der Individuen senkt, ungeachtet der verwendeten Klasse antihypertensiver Medikamente. Die Hinweise legen nun Nahe, dass die Mehrheit der Bluthochdruckpatienten Kombinationen von antihypertensiven Medikamenten benötigt, um eine optimale Blutdruckkontrolle zu erreichen. Eine Umfrage des „National Council on Patient Information and Education“ zeigte, dass ein Drittel der Patienten mindestens zwei Verschreibungen und 10 % der Patienten vier oder mehr Verschreibungen nach dem Besuch bei einem Hausarzt erhalten.</p> <p>Da Polypharmazie und die Komplexität des Behandlungsregimes bekanntermaßen zwei Faktoren für eine schlechte Medikationscompliance sind, wurden Bemühungen unternommen, das Medikationsregime zu vereinfachen. Interventionen mit diesem Ziel (z. B.: eine einmal anstatt zweimal tägliche Dosierung) haben gezeigt, dass sich die Patientencompliance in den Studien verbesserte. Die Wirksamkeit und die Sicherheit der Fix-Dosis-Kombinationen sind gut untersucht. Einige Studien haben gezeigt, dass Fix-Dosis-Kombinationen effektiver sind als die gleichzeitige Gabe einzelner Komponenten. Jedoch sind die Daten zur Wirksamkeit der Fix-Dosis-Kombinationen,</p>

Item ^a	Charakteristikum	Information
		um die Patienten-Compliance gegenüber dem Medikationsregime zu verbessern, nicht klar definiert.
4	Präzise Angabe der Fragestellungen mit Bezug auf Teilnehmer, Interventionen, Vergleiche, Zielkriterien und Studiendesign (engl.: participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design: PICOS)	<p>Diese Studie untersuchte die Rolle von Fix-Dosis-Kombinationen, um die Medikations-Compliance bei Patienten mit chronischen Erkrankungen zu verbessern.</p> <p>Die Analysen basieren auf zusammenfassenden Statistiken, die in der Literatur berichtet wurden.</p> <p>Siehe Tabellen 1, 2 und 3 für Informationen zu Design, Zielkriterien, Interventionen, Vergleichen und Patientencharakteristika.</p> <p>Insgesamt 20.242 Patienten, die über $13,1 \pm 8,6$ Monate nachverfolgt wurden, wurden in neun publizierten Studien eingeschlossen. Das schließt 11.925 Patienten mit einer Fix-Dosis-Kombination und 8317 Patienten mit freien Medikationsregimen ein.</p>
-	Methoden	
5	Existiert ein Studienprotokoll für die Übersichtsarbeit? Wenn ja, wo kann es gefunden bzw. wie kann es bezogen werden (z.B. Website); wenn verfügbar: Informationen zur Registrierung einschließlich Angabe der Registrierungsnummer.	Nein.
6	Merkmale der Studien (z.B. PICOS, Dauer der Nachbeobachtung) und der Berichte (z.B. Zeitraum der Studien, Sprache, Publikationsstatus), die als Auswahlkriterien verwendet wurden, mit Begründung.	<p>Siehe Tabelle 2 für Studiencharakteristika.</p> <p>Die Suche wurde beschränkt auf Humanstudien in englischer Sprache in, von Fachleuten geprüften Journals, die im Zeitraum von 1966 bis November 2005 veröffentlicht wurden.</p>
7	Beschreibung aller Informationsquellen (z.B. Datenbanken mit Zeitpunkten der Berichterstattung, Kontakt mit Autoren von Studien, um zusätzliche Studien zu identifizieren), die bei der Suche verwendet wurden, einschließlich des letzten Suchdatums.	<p>Verwendete Datenbank: MEDLINE.</p> <p>Keine weiteren Angaben.</p>
8	Beschreibung der vollständigen elektronischen Suchstrategie für mindestens eine Datenbank, einschließlich gewählter Limitierungen, so dass die Suche repliziert werden könnte.	<p>Es wurde eine MEDLINE-Suche für Studien mit folgenden Termen durchgeführt: „fixed-dose combinations“, „compliance“, „adherence“ oder „persistence“. Die Suche wurde beschränkt auf Humanstudien in englischer Sprache in, von Fachleuten geprüften Journals, die im Zeitraum von 1966 bis November 2005 veröffentlicht wurden. Es wurde die Referenzliste überprüfter Artikel und Originalstudien, die durch die elektronische Suche identifiziert wurden, durchgesehen, um andere potentiell geeignete Studien zu finden.</p>
9	Beschreibung des Auswahlprozesses von Studien	Es wurden Studien ausgewählt, in denen Fix-

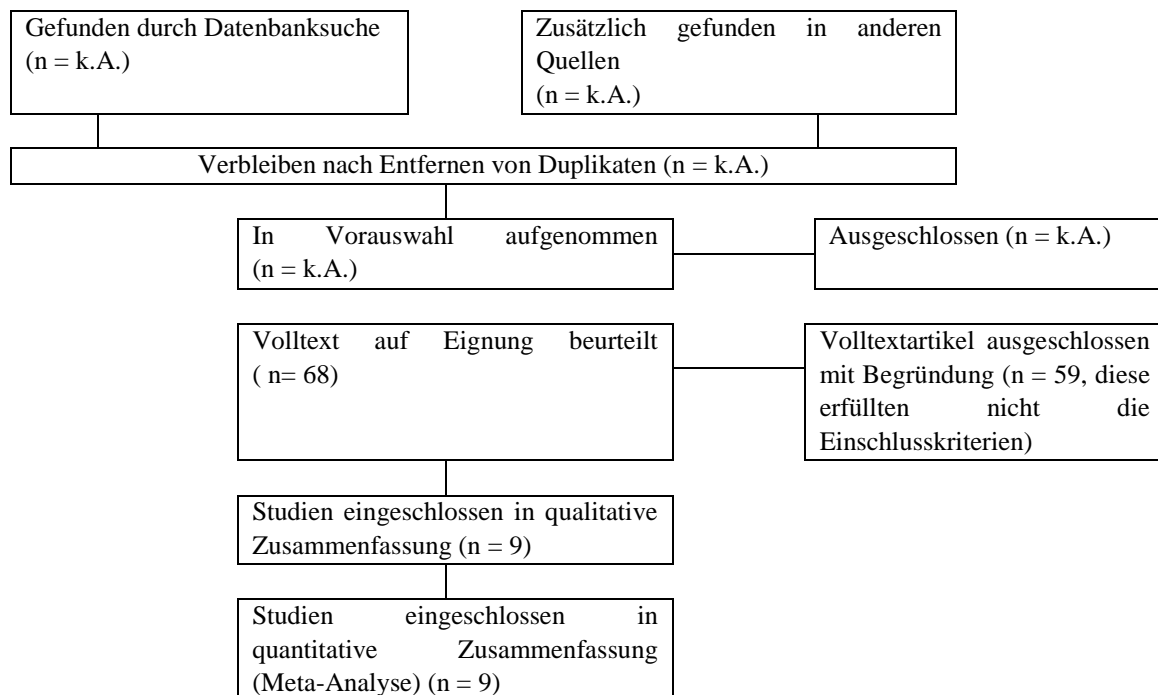
Item ^a	Charakteristikum	Information
	(d.h. Vorauswahl, Eignung, Einschluss in die systematische Übersicht und, falls zutreffend, in die Meta-Analyse).	Dosis-Kombinationen mit freien Medikationsregimen verglichen werden (Beispiel: eine Tablette Enalapril + Hydrochlorothiazid vs. Enalapril und Hydrochlorothiazid als zwei separate Tabletten). Es wurden nur Studien ausgewählt, die über die Medikations-Compliance/Adhärenz oder Persistenz bei der Verwendung von Fix-Dosis-Kombinationen vs. freien Medikationsverordnungen berichteten. Unter diesen Kriterien eigneten sich neun Studien: vier Studien behandelten eine Bluthochdruck-Population, zwei eine Diabetes-Population, eine HIV-Patienten und zwei Studien eine Tuberkulose-Population. Das Novartis Data-Center (NDC)-Dataset stammte aus einer persönlichen Kommunikation von Novartis (2005).
10	Beschreibung der Methode der Datenextraktion aus Berichten (z.B. Erhebungsbogen, unabhängig, doppelt) und alle Prozesse, um Daten von Untersuchern zu erhalten und zu bestätigen.	Die Analysen basieren auf zusammenfassende Statistiken, die in der Literatur berichtet wurden. Die Datenextraktion wurde getrennt für die Fix-Dosis-Kombinationskohorte und für die Kohorte mit den freien Medikationen durchgeführt. Die Definitionen, die für die Medikationscompliance in jeder Studie verwendet wurden, wurden extrahiert. Der Einfachheit halber wurde für diese Meta-Analyse Compliance entweder als Adhärenz oder als Persistenz gegenüber dem Medikationsregime betrachtet. Das Durchschnittsalter der Population, die Länge des Follow-Up und der Unterschied in der Wirksamkeit zwischen den beiden unterschiedlichen Arten von Behandlungen, falls verfügbar, wurden extrahiert. Die Definitionen, die für die Messung der Compliance-Ziele verwendet wurden, sind in Tabelle 1 angegeben. Es gab eine deutliche Heterogenität bei der Messung der Compliance zwischen den untersuchten Studien. Einige Studien haben zusammengesetzte Compliance-Messungen verwendet, einschließlich Tablettenzählen, während andere Fragebögen verwendet haben. Einige Studien haben das Medikationsverfügbarkeitsverhältnis und Persistenz zur Bestimmung der Compliance verwendet.
11	Aufzählung und Definition aller Variablen, nach denen gesucht wurde (z.B. PICOS, Finanzierungsquellen) sowie Annahmen und durchgeführte Vereinfachungen.	Fix-Dosis-Kombination, Compliance, Adhärenz oder Persistenz
12	Methoden zur Beurteilung des Risikos von Verzerrungen der einzelnen Studien (einschließlich	Test nach Begg, Test nach Egger Keine weiteren Angaben in der Publikation.

Item ^a	Charakteristikum	Information
	der Angabe, ob dieses auf der Studienebene oder für das Zielkriterium durchgeführt wurde) und wie diese Information bei der Datensynthese berücksichtigt wurde.	
13	Wichtigste Effektschätzer (z.B. relatives Risiko, Mittelwertsdifferenz).	relatives Risiko
14	Beschreibung der Methoden zum Umgang mit den Daten und der Kombination der Ergebnisse der Studien; falls diese berechnet wurden, einschließlich Maßzahlen zur Homogenität der Ergebnisse (z.B. I^2) für jede Meta-Analyse.	<p>Statistische Analysen wurden unter Verwendung der Standardsoftware (Stata 9.0, Stata Corporation, College Station, Tex) mit dem METAN-Programm durchgeführt. Der mittlere Unterschied in den Compliance-Zielen zwischen den beiden Gruppen wurde für jede Studie berechnet. Der zusammengefasste Effekt für jede Studiengruppierung wurde durch die Punktschätzung für jede einzelne Studie abgeleitet, die nach dem reziproken Varianzwert ($1/SE^2$) gewichtet war.</p> <p>Die Heterogenität wurde unter Verwendung von Trichterplots und Q-Statistik (χ^2) mit dem Mantel-Haenzel-Test visuell beurteilt. Wenn die Studien homogen waren ($P > 0,05$), wurde ein Fixed-Effects-Modell verwendet, um die zusammengefassten Effektgrößen zu berechnen. Andernfalls wurde ein Random-Effects-Modell von DerSimonian and Laird zur Berechnung des Gesamtunterschiedes angewandt.</p>
15	Beschreibung der Beurteilung des Risikos von Verzerrungen, die die kumulative Evidenz beeinflussen könnten (z.B. Publikationsverzerrung, selektives Berichten innerhalb von Studien)	Publikationsverzerrung wurde unter Verwendung der Rangkorrelationsmethode nach Begg oder des gewichteten Regressionstests nach Egger berechnet.
16	Methoden für zusätzliche Analysen (z.B. Sensitivitätsanalysen, Subgruppenanalysen, Meta-Regression) mit Beschreibung, welche vorab spezifiziert waren.	<p>Es wurden keine zusätzlichen Analysen durchgeführt.</p> <p>Die Studie von Dezii et al. beinhaltete zwei Subgruppen: eine mit einer Fix-Dosis-Kombination von Lisinoril und Hydrochlorothiazid und eine mit einer Fest-Dosis-Kombination von Enalapril und Hydrochlorothiazid. Die Studie von Melikian et al. beinhaltete zwei Subgruppen mit Daten zur Compliance.</p>
-	Ergebnisse	
17	Anzahl der Studien, die in die Vorauswahl aufgenommen, auf Eignung geprüft und in die Übersicht eingeschlossen wurden, mit Begründung für Ausschluss in jeder Stufe, idealerweise unter Verwendung eines Flussdiagramms.	<p>Von den 68 Studien mit Fest-Dosis-Kombinationen erfüllten neun die Einschlusskriterien.</p> <p>Siehe auch Flussdiagramm.</p>
18	Für jede Studie Darstellung der Merkmale, nach denen Daten extrahiert wurden (z.B. Fallzahl, PICOS, Nachbeobachtungszeitraum), Literaturstelle	Siehe Tabelle 2

Item ^a	Charakteristikum	Information
	der Studie.	
19	Daten zum Risiko von Verzerrungen innerhalb jeder Studie und, falls verfügbar, eine Beurteilung der Güte der Zielkriterien (siehe Item 12).	Keine Angabe in der Publikation.
20	Für jede Studie Darstellung aller Endpunkte (Wirksamkeit und Nebenwirkungen): (a) einfache zusammenfassende Daten für jede Interventionsgruppe, (b) Effektschätzer und Konfidenzintervalle, idealerweise mit Forest Plot.	Siehe Abbildung 1 und Tabelle 2.
21	Darstellung der Meta-Analyse, einschließlich Konfidenzintervalle und Heterogenitätsmaße.	s. Abbildung 1
22	Darstellung der Ergebnisse zur Beurteilung des Risikos von Verzerrungen über alle Studien hinweg (siehe Item 15).	Siehe 15 Keine Angabe in der Publikation
23	Präsentation der Ergebnisse der zusätzlichen Analysen, falls durchgeführt (z.B. Sensitivitäts- oder Subgruppenanalysen, Meta-Regression [siehe Item 16]).	Siehe Abbildung 2, 3 und 4
-	Diskussion	
24	Zusammenfassung der Hauptergebnisse, einschließlich Stärke der Evidenz für jedes Hauptzielkriterium; Relevanz für Zielgruppen (z.B. Gesundheitsdienstleister, Anwender, politische Entscheidungsträger).	Diese Studie untersuchte die Rolle von Fix-Dosis-Kombinationsbehandlungen, um die Medikationscompliance bei Patienten mit chronischen Erkrankungen zu verbessern. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass Fix-Dosis-Kombinationsbehandlungen das Risiko der Nicht-Compliance im Vergleich zu freien Medikationskombinationsbehandlungen um 24–26 %, verringern. In der Subgruppe der Patienten mit Hypertension verringerte die Dosis-Kombinationsbehandlungen das Risiko der Medikations-Nicht-Compliance im Vergleich zu freien Medikationskombinationsbehandlungen um 24 %.
25	Diskutierte Einschränkungen der Studie auf Studienebene und auf Ebene der Zielkriterien (z.B. Risiko von Verzerrungen) sowie auf Ebene der Übersicht (z.B. unvollständiges Auffinden der identifizierten Forschung, Verzerrung des Berichts).	Wie auch bei jeder anderen Meta-Analyse sind die Daten, die für diese Studie verwendet wurden, nicht ausreichend, um potentielle Störvariablen zu behandeln, wie die Anzahl an Medikamenten, andere Komorbiditäten, Alter, sozioökonomische Schichtung und Bildungsniveau. Die Definition für Compliance war in den Studien nicht einheitlich, so dass weitere Studien notwendig sind. In dieser Studie wurde Compliance verwendet, um Persistenz und Adhärenz darzustellen. Obwohl dies nicht wegen der gegebenen Heterogenität der in den Studien verwendeten Definitionen und der limitierten Anzahl an verfügbaren Studien ideal ist, wurde diese Definition der Einfachheit halber gewählt. Einige Studien gründeten die Compliance-Messungen auf das

Item ^a	Charakteristikum	Information
		Medikationsverfügbarkeitsverhältnis und es ist schwer zu überprüfen, ob diese Patienten ihre Medikamente tatsächlich eingenommen haben.
26	Interpretation der Ergebnisse unter Berücksichtigung des Stands der Forschung und Schlussfolgerungen für weitere Forschung.	Fix-Dosis-Kombinationen können die Compliance steigern, indem die Tablettenlast reduziert wird, wodurch sich das Risiko einer möglichen Polypragmasie verringert. Damit eignen sie sich besonders für die Behandlung chronischer Erkrankungen. Nicht-Compliance gegenüber der Medikation ist bei Fix-Dosis-Kombinationen um 24–26 %, verringert. Fix-Dosis-Kombinationen sollten bei Patienten mit chronischen Erkrankungen, wie Hypertension, in Betracht gezogen werden, um die Medikationscompliance zu verbessern, welche dann zu besseren klinischen Ergebnissen führen kann.
-	Finanzielle Unterstützung	
27	Quellen der finanziellen Unterstützung sowie andere Unterstützung (z.B. zur Verfügung stellen von Daten); Funktion der Geldgeber für die systematische Übersicht.	Keine Angabe.
a: nach The PRISMA Group 2009. (Übersetzung nach Dtsch Med Wochenschr 2011, 136, e9-e15)		

Flussdiagramm zur Beschreibung der verschiedenen Phasen einer systematischen Übersicht



Publikation: Gupta et al., 2010

Item ^a	Charakteristikum	Information
-	Titel	
1	Identifikation als Bericht einer systematischen Übersicht, Meta-Analyse oder beidem.	Ja: Compliance, Sicherheit und Wirksamkeit von Fest-Dosis-Kombinationen antihypertensiver Wirkstoffe: Eine Meta-Analyse
-	Zusammenfassung	
2	Strukturierte Zusammenfassung mit den Stichworten (sofern geeignet): Hintergrund; Ziele; Datenquellen, Auswahlkriterien der Studien, Teilnehmer und Interventionen; Bewertung der Studie und Methoden der Synthese; Ergebnisse; Einschränkungen; Schlussfolgerungen und Implikation der wichtigsten Ergebnisse; Registrierungsnummer der systematischen Übersicht.	<p>JA: Es werden immer häufiger mindestens zwei antihypertensive Wirkstoffe zur Kontrolle des Blutdrucks (BD) bei Bluthochdruckpatienten eingesetzt. Es ist jedoch unklar, ob Fix-Dosis-Kombinationen (FDCs) von zwei antihypertensiven Wirkstoffen in einer einzigen Tablette einen größeren Nutzen erzielen als die entsprechenden freien Wirkstoffkombinationen, wenn sie separat gegeben werden. Es wurde daher eine Meta-Analyse durchgeführt, um die Compliance, Persistenz, BD-Kontrolle und Sicherheit von FDCs im Vergleich zu den entsprechenden freien Wirkstoffkombinationen zu untersuchen.</p> <p>15 eingeschlossene Studien (n = 32.331) berichteten über ≥ 1 der untersuchten Ziele. In drei Kohorten-Studien und zwei Studien, die über die Medikationscompliance berichten (n = 17.999), war die Verwendung von FDCs assoziiert mit einer signifikant verbesserten Compliance (Odds Ratio: 1,21 [95 % CI: 1,03 zu 1,43]; $P = 0,02$) als im Vergleich zu den entsprechenden freien Wirkstoffkombinationen. In drei Kohorten-Studien (n = 12.653) gab es eine nicht-signifikante Verbesserung der Persistenz bei der Therapie (Odds Ratio: 1,54 [95 % CI: 0,95 zu 2,49]; $P = 0,08$); und in fünf Studien (n = 1.775) war die Odds Ratio für unerwünschte Ereignisse für die Verwendung von FDC verglichen mit der freien Wirkstoffkombination 0,08 (95 % CI: 0,58 zu 1,11; $P = 0,19$). In neun Studien (n = 1.671) mit BD-Daten war die Verwendung von FDC mit nicht-signifikanten Veränderungen im systolischen und diastolischen BD von 4,1 mmHg (95 % CI: -9,8 zu 1,5; $P = 0,15$) bzw. 3,1 mmHg (95% CI: -7,1 zu 0,9; $P = 0,13$) assoziiert. In diesen blutdrucksenkenden Vergleichen gab es eine Heterogenität im Zusammenhang mit Unterschieden im Studiendesign, aber keine Publikationsverzerrungen. Insgesamt sind FDCs mit antihypertensiven Wirkstoffen, im Vergleich zu freien Wirkstoffkombinationen, mit einer signifikanten Verbesserung der Compliance und mit einer nicht-signifikanten positiven Tendenz bzgl. BD und unerwünschten Ereignissen assoziiert.</p>
-	Einleitung	
3	Wissenschaftlicher Hintergrund und Begründung der Studie.	Aktuelle klinische Studien haben gezeigt, dass eine adäquate BD-Kontrolle bei einer Mehrzahl von Patienten möglich ist, wenn mindestens zwei antihypertensive Medikamente für die Behandlung verwendet werden.

Item ^a	Charakteristikum	Information
		<p>Zusätzlich zu dem potentiellen Nutzen, der den möglichen synergistischen pharmakologischen und physiologischen Wirkungen zugeschrieben wird, kann diese Strategie der Verwendung von Kombination zweier verschiedener Medikationsklassen bei medikationsnaiven Patienten – wenn sie in einer einzigen Tablette zur Verfügung gestellt werden – auch die Patienten-Compliance und Adhärenz steigern.</p> <p>Die vermehrte Verwendung von zwei antihypertensiven Wirkstoffen in Form einer einzelnen Tablette wird normalerweise als Fix-Dosis-Kombinationen (FDCs) bezeichnet. FDCs könnten möglicherweise eine bessere Blutdruckkontrolle durch Steigerung der Compliance erreichen als vergleichsweise zwei separate antihypertensive Wirkstoffe, die einzeln verabreicht werden (freie Wirkstoffkombination). Obwohl einige Studien FDCs mit einzelnen Wirkstoffen verglichen haben, sind die Daten zum Vergleich von FDCs mit freien Wirkstoffkombinationen antihypertensiver Wirkstoffe limitiert.</p> <p>In der Meta-Analyse wird die aktuelle Literatur zur Beurteilung der Compliance, BD-Kontrolle und Sicherheit im Zusammenhang mit der Verwendung von FDCs antihypertensiver Wirkstoffe verglichen mit der Verwendung freier Wirkstoffkombinationen bei der Behandlung von Hypertonie systematisch überprüft.</p>
4	Präzise Angabe der Fragestellungen mit Bezug auf Teilnehmer, Interventionen, Vergleiche, Zielkriterien und Studiendesign (engl.: participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design: PICOS)	Siehe Tabelle in Publikation
-	Methoden	
5	Existiert ein Studienprotokoll für die Übersichtsarbeit? Wenn ja, wo kann es gefunden bzw. wie kann es bezogen werden (z.B. Website); wenn verfügbar: Informationen zur Registrierung einschließlich Angabe der Registrierungsnummer.	Nein
6	Merkmale der Studien (z.B. PICOS, Dauer der Nachbeobachtung) und der Berichte (z.B. Zeitraum der Studien, Sprache, Publikationsstatus), die als Auswahlkriterien verwendet wurden, mit Begründung.	Die Merkmale der Studien sind in der Tabelle zusammengefasst. Neun der 15 Studien waren klinische Prüfungen, sechs retrospektive Kohortenstudien. Eine Studie verwendete ein randomisiertes Parallel-Design und acht klinische Prüfungen, von denen vier randomisiert waren, verwendeten ein Crossover-Design. Eine der retrospektiven Kohortenstudien von Dezii beinhaltete einen Vergleich zweier unterschiedlicher FDCs und deren freien Wirkstoffkombinationen, weshalb die Ergebnisse der zwei Vergleiche separat berichtet und analysiert wurden. Bei einer Qualitätsbeurteilung war die Studienmethodik aller eingeschlossenen Kohortenstudien als mindestens gut

Item ^a	Charakteristikum	Information
		kategorisiert. Jedoch wurden nur drei Studien mit einem gutem Studiendesign und Prozess kategorisiert, während die anderen als befriedigend eingestuft wurden.
7	Beschreibung aller Informationsquellen (z.B. Datenbanken mit Zeitpunkten der Berichterstattung, Kontakt mit Autoren von Studien, um zusätzliche Studien zu identifizieren), die bei der Suche verwendet wurden, einschließlich des letzten Suchdatums.	Literatursuche bei PubMed (1966 bis Februar 2008), Web of Science (1970 bis April 2008) und der Cochrane Controlled Trial Registry (1800 bis April 2008). Die Autoren einiger identifizierter Studien mit inadäquater Information wurden bzgl. einiger Zahlenwerte kontaktiert, um eine Herleitung für die zusammenfassende Statistik zu ermöglichen.
8	Beschreibung der vollständigen elektronischen Suchstrategie für mindestens eine Datenbank, einschließlich gewählter Limitierungen, so dass die Suche repliziert werden könnte.	Es wurde eine Literaturrecherche in PubMed (1966 bis Februar 2008), Web of Science (1970 bis April 2008) und der Cochrane Controlled Trial Registry (1800 bis April 2008) durchgeführt, um relevanten Studien unter Verwendung der Begriffe „fixed-dose combinations“, „hypertension“, „antihypertensive agents“, „compliance“, „adherence“, „persistence“ und „adverse events“ zu identifizieren. Zusätzliche Studien wurden identifiziert, indem die Rückverweise der darin angegebenen Studien und anderer relevanter Artikel, die während der Literaturrecherche identifiziert wurden, überprüft wurden.
9	Beschreibung des Auswahlprozesses von Studien (d.h. Vorauswahl, Eignung, Einschluss in die systematische Übersicht und, falls zutreffend, in die Meta-Analyse).	Unter den gefundenen Studien wurden klinische Studien oder Kohorten-Studien ausgewählt, wenn sie <ul style="list-style-type: none"> • auf Englisch publiziert waren, • eine FDC antihypertensiver Wirkstoffe mit einer freien Wirkstoffkombination seiner Komponenten verglichen (z.B.: eine FDC-Tablette mit Candesartan und Hydrochlorothiazid verglichen mit Candesartan und Hydrochlorothiazid, verabreicht in Form zweier separater Tabletten in äquivalenter Dosierung) und • über extrahierbare Daten berichten, die unter mindestens einem Ziel von Interesse fallen: Compliance (oder Adhärenz), Persistenz, BD-senkende Wirksamkeit und unerwünschte Ereignisse.
10	Beschreibung der Methode der Datenextraktion aus Berichten (z.B. Erhebungsbogen, unabhängig, doppelt) und alle Prozesse, um Daten von Untersuchern zu erhalten und zu bestätigen.	Für alle eingeschlossenen Studien wurden Details zum Studiendesign, Definitionen der Ziele, durchschnittliches Alter der untersuchten Population, die Ergebnisse entweder als Prozentsatz des Ansprechens oder Absolutwerte, und die Limitierungen des Studiendesigns entnommen. Im Falle randomisierter Crossover Design-Studien wurden Ergebnisse, die sich auf die erste Phase beziehen, abstrahiert. Compliance wurde entweder durch Tablettenzählen oder das Medikationsverfügbarkeitsverhältnis definiert, basierend auf der Anzahl an Tagen mit verfügbarer Medikation zwischen zwei aufeinanderfolgenden Verschreibungen. Da jedoch beide Messarten realistische und vergleichbare Indikatoren für Compliance (oder Adhärenz) einer Behandlung sind, wurden sie in den

Item ^a	Charakteristikum	Information
		<p>Analysen kombiniert.</p> <p>Eine Qualitätsbeurteilung aller eingeschlossenen Studien wurde entweder mit der Newcastle-Ottawa-Skala (Kohorten-Studien) oder der Delphi-Liste (klinische Prüfungen) durchgeführt und die Studien wurden dementsprechend in die vier folgenden Kategorien eingeteilt: mangelhaft, befriedigend, gut, hervorragend. Alle Schritte des Prozesses, die in diese Meta-Analyse einbezogen wurden, wurden von zwei Personen unabhängig voneinander verifiziert, um eine ordnungsgemäße Adhärenz gegenüber dem Protokoll sicherzustellen.</p>
11	Aufzählung und Definition aller Variablen, nach denen gesucht wurde (z.B. PICOS, Finanzierungsquellen) sowie Annahmen und durchgeführte Vereinfachungen.	Keine Angabe in der Publikation
12	Methoden zur Beurteilung des Risikos von Verzerrungen der einzelnen Studien (einschließlich der Angabe, ob dieses auf der Studienebene oder für das Zielkriterium durchgeführt wurde) und wie diese Information bei der Datensynthese berücksichtigt wurde.	Publikationsverzerrungen wurden mittels Trichtergrafien und ggf. anderen Tests, wie dem Beggs- oder Egger-Test beurteilt.
13	Wichtigste Effektschätzer (z.B. relatives Risiko, Mittelwertsdifferenz).	Odds Ratio (OR)
14	Beschreibung der Methoden zum Umgang mit den Daten und der Kombination der Ergebnisse der Studien; falls diese berechnet wurden, einschließlich Maßzahlen zur Homogenität der Ergebnisse (z.B. I^2) für jede Meta-Analyse.	<p>Es wurden publizierte zusammenfassende Statistiken verwendet oder diese anderweitig manuell auf Basis der berichteten Ergebnisse gewonnen. Geeignete zusammenfassende Statistiken enthielten den mittleren BD-Unterschied ab Baseline (sowohl systolischer als auch diastolischer BD) und Odds Ratio sowie CI wurden für jedes der untersuchten Ziele berechnet und tabellarisiert. Alle Analysen wurden mittels Stata 9 Software (Stata Corp) mit dem METAN Programm durchgeführt. Heterogenität wurde visuell und durch Verwendung der I-Quadrat-Statistik untersucht und, falls notwendig, wurden die Gründe für die Heterogenität durch Meta-Regression unter Verwendung der Variablen Studiendesign, durchschnittliches Alter der Studienpopulation, Publikationsjahr und Geschlecht untersucht. Das „Fix-Effects-Modell“ wurde verwendet, wenn es keinen Beweis für Heterogenität gab; andernfalls wurde ein „Random-Effects-Modell“ benutzt, um die gepoolten Ergebnisse zu berichten.</p>
15	Beschreibung der Beurteilung des Risikos von Verzerrungen, die die kumulative Evidenz beeinflussen könnten (z.B. Publikationsverzerrung, selektives Berichten innerhalb von Studien)	Publikationsverzerrungen wurden mittels Trichtergrafien und ggf. anderen Tests, wie dem Beggs- oder Eggers-Test beurteilt.
16	Methoden für zusätzliche Analysen (z.B. Sensitivitätsanalysen, Subgruppenanalysen, Meta-Regression) mit Beschreibung, welche vorab	Keine Angabe

Item ^a	Charakteristikum	Information
	spezifiziert waren.	
-	Ergebnisse	
17	Anzahl der Studien, die in die Vorauswahl aufgenommen, auf Eignung geprüft und in die Übersicht eingeschlossen wurden, mit Begründung für Ausschluss in jeder Stufe, idealerweise unter Verwendung eines Flussdiagramms.	Siehe Flussdiagramm
18	Für jede Studie Darstellung der Merkmale, nach denen Daten extrahiert wurden (z.B. Fallzahl, PICOS, Nachbeobachtungszeitraum), Literaturstelle der Studie.	Siehe Tabelle in Publikation
19	Daten zum Risiko von Verzerrungen innerhalb jeder Studie und, falls verfügbar, eine Beurteilung der Güte der Zielkriterien (siehe Item 12).	Keine Angabe
20	Für jede Studie Darstellung aller Endpunkte (Wirksamkeit und Nebenwirkungen): (a) einfache zusammenfassende Daten für jede Interventionsgruppe, (b) Effektschätzer und Konfidenzintervalle, idealerweise mit Forest Plot.	Siehe Abbildungen 2, 3 und 4
21	Darstellung der Meta-Analyse, einschließlich Konfidenzintervalle und Heterogenitätsmaße.	<p>Drei Kohorten-Studien (n = 17.642) und zwei klinische Prüfungen (n = 357) berichteten Daten zur Compliance von 17.999 Hypertonie-Patienten.</p> <p>In den Kohorten-Studien war die Verwendung von FDCs mit einer 21 %-igen Erhöhung der Medikationscompliance im Vergleich zu freien Wirkstoffkombinationen (OR: 1,21 [95% CI: 1,00 zu 1,47]) verbunden. Diese Ergebnisse waren vergleichbar mit denen, die von zwei klinischen Prüfungen erhalten wurden. Kombiniert man die Ergebnisse aller fünf Studien, war die Medikationscompliance signifikant höher bei der Verwendung von FDC als bei freien Wirkstoffkombinationen (OR: 1,12 [95% CI: 1,03 zu 1,43]). Bei diesen Analysen gab es keine Heterogenität.</p> <p>Drei andere Kohorten-Studien berichteten Daten zur Therapie-Persistenz von 12.653 Patienten. Die Verwendung von FDC verglichen mit der Verwendung von freien Wirkstoffkombinationen war mit einer mehr als 50 %-igen Erhöhung der Therapie-Persistenz assoziiert, aber dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant (OR: 1,54 [95% CI: 0,95 zu 2,49]).</p> <p>Die Analyse der Ergebnisse aller sechs retrospektiven Studien, einschließlich der Daten von 30.295 Patienten, zeigte, dass die Verwendung von FDC im Vergleich zu freien Wirkstoffkombinationen mit einer 29 %-igen signifikanten Erhöhung der Therapie-Compliance und -Persistenz assoziiert war (OR: 1,29 [95% CI: 1,11 zu 1,50]). In dieser Analyse gab es keinen Hinweis auf eine</p>

Item ^a	Charakteristikum	Information
		Publikationsverzerrung (Begg-Test $P = 0,091$).
22	Darstellung der Ergebnisse zur Beurteilung des Risikos von Verzerrungen über alle Studien hinweg (siehe Item 15).	Keine Angabe
23	Präsentation der Ergebnisse der zusätzlichen Analysen, falls durchgeführt (z.B. Sensitivitäts- oder Subgruppenanalysen, Meta-Regression [siehe Item 16]).	Keine Angabe
-	Diskussion	
24	Zusammenfassung der Hauptergebnisse, einschließlich Stärke der Evidenz für jedes Hauptzielkriterium; Relevanz für Zielgruppen (z.B. Gesundheitsdienstleister, Anwender, politische Entscheidungsträger).	<p>15 eingeschlossene Studien ($n = 32.331$) berichteten über ≥ 1 der untersuchten Ziele. In drei Kohorten-Studien und zwei Studien, die über die Medikationscompliance berichten ($n=17.999$), war die Verwendung von FDCs assoziiert mit einer signifikant verbesserten Compliance als im Vergleich zu den entsprechenden freien Wirkstoffkombinationen (Odds Ratio: 1,21 [95 % CI: 1,03 zu 1,43]; $P = 0,02$). In drei Kohorten-Studien ($n = 12.653$) gab es eine nicht-signifikante Verbesserung der Persistenz bei der Therapie (Odds Ratio: 1,54 [95 % CI: 0,95 zu 2,49]; $P = 0,08$); und in fünf Studien ($n=1.775$) war die Odds Ratio für unerwünschte Ereignisse für die Verwendung von FDC verglichen mit der freien Wirkstoffkombination 0,08 (95 % CI: 0,58 zu 1,11; $P = 0,19$). In neun Studien ($n= 1.671$) mit BD-Daten war die Verwendung von FDC mit nicht-signifikanten Veränderungen im systolischen und diastolischen BD von 4,1 mmHg (95 % CI: -9,8 zu 1,5; $P = 0,15$) bzw. 3,1 mmHg (95% CI: -7,1 zu 0,9; $P = 0,13$) assoziiert. Bei diesen blutdrucksenkenden Vergleichen gab es eine Heterogenität im Zusammenhang mit Unterschieden im Studiendesign, aber keine Publikationsverzerrungen.</p> <p>Es wurde gezeigt, dass sich Adhärenz (Compliance) tatsächlich mit der Verwendung von FDCs verbessert, aber es wurden keine unterstützenden gesundheitsökonomischen Daten bereitgestellt. Dennoch sind die Kosten der gebräuchlichsten Wirkstoffkombination, die bei Hypertension eingesetzt werden (Angiotensin-konvertierende Enzyminhibitoren oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker plus Thiazid-Diuretika) häufig günstiger, wenn sie im Vergleich zu einzelnen Komponenten in Form von FDCs zur Verfügung gestellt werden. Daher werden die direkten Kosten häufig durch die Verwendung von FDCs reduziert und es ist möglich, dass diese reduzierten Kosten die Compliance und/oder Persistenz zur Therapie positiv beeinflussen können. Des Weiteren gibt es ausführliche Daten, die einen deutlichen inversen Zusammenhang zwischen der erhöhten Compliance zur Behandlung und den Gesundheitskosten zeigen.</p>
25	Diskutierte Einschränkungen der Studie auf Studienebene und auf Ebene der	Eine tatsächliche und wichtige Limitierung dieser Meta-Analyse ist die suboptimale Qualität des Designs und der

Item ^a	Charakteristikum	Information
	Zielkriterien (z.B. Risiko von Verzerrungen) sowie auf Ebene der Übersicht (z.B. unvollständiges Auffinden der identifizierten Forschung, Verzerrung des Berichts).	<p>Durchführung der eingeschlossenen Studien. Obwohl einige der Studien eine limitierte Teststärke haben, verwendeten andere heterogene Definitionen oder unklare und inadäquate Messungen zur Ermittlung der Ziele, wie Compliance oder BD-senkende Wirksamkeit, die in einigen der Studien auf per-Protokoll-Basis berichtet wurden. Obwohl die geringe Anzahl an Drop-Outs in diesen Studien nicht groß genug war, um die berichteten Ergebnisse zu beeinflussen, besteht weiterhin die Möglichkeit einer Verzerrung.</p> <p>Gleichermaßen könnten die BD-Messungen in den nicht-randomisierten Crossover-Studien verzerrt sein, da die Patienten in diesen Studien zunächst mit einer freien Wirkstoffkombination untersucht und anschließend auf FDC umgestellt wurden, meist ohne dazwischenliegende Auswasch-Phase. In einigen der eingeschlossenen Studien wurden freie Wirkstoffkombinationen mit der Terminologie von Substanzklassen anstelle von spezifischen Substanzen beschrieben (z.B.: Angiotensin-konvertierendes Enzym-inhibitoren plus Diuretika). Allerdings waren die meisten dieser Studien retrospektive Kohorten-Studien, die entweder die Compliance oder die Persistenz zur FDC-Therapie untersucht haben und deshalb sind die berichteten Ergebnisse wahrscheinlich nicht durch dieses fehlende Detail beeinträchtigt.</p> <p>Eine andere Limitierung dieser Analyse ist die fehlende Anpassung auf potentielle Störfaktoren in einigen der eingeschlossenen observierenden Studien und nicht-randomisierten klinischen Prüfungen. Des Weiteren wurde keine der eingeschlossenen Studien bzgl. des Vorhandenseins von Komorbiditäten und Begleitmedikationen bereinigt, was beides die Ziele, die in diesem Review analysiert wurden, beeinträchtigen könnte.</p> <p>Es wurde versucht, die Möglichkeit einer Publikationsverzerrung zu reduzieren, indem sämtliche relevante Literatur, einschließlich publizierter Zusammenfassungen oder Konferenzprotokolle, durchsucht wurde und Ansprechpartner für mögliche Quellen relevanter unpublizierter Daten kontaktiert wurden. Die Ergebnisse wurden hinsichtlich einer potentiellen Publikationsverzerrung untersucht, aber auf Grund der limitierten Anzahl der verfügbaren Studien kann das Vorhandensein einer Publikationsverzerrung dieser Analyse nicht völlig ausgeschlossen werden.</p>
26	Interpretation der Ergebnisse unter Berücksichtigung des Stands der Forschung und Schlussfolgerungen für weitere Forschung.	Im Vergleich zu freien Wirkstoffkombinationen ist die Verwendung von FDCs mit antihypertensiven Wirkstoffen mit einer signifikanten Verbesserung der Compliance und Persistenz zur Therapie verbunden. Außerdem zeigt sich eine mögliche positive Tendenz auf das BD-Niveau und berichtete unerwünschte Ereignisse. Es werden dringend weitere Daten von gut konzipierten und durchgeführten Studien benötigt, um diese Erkenntnisse zu widerlegen oder zu bestätigen. Im Falle

Item ^a	Charakteristikum	Information
		des letzteren sind die möglichen Vorteile zur Verhinderung kardiovaskulärer Ereignisse groß. Unter der Annahme keiner größeren Kostennachteile sollte in der Zwischenzeit die Verwendung von FDCs beim Management der Hypertension gefördert werden.
-	Finanzielle Unterstützung	
27	Quellen der finanziellen Unterstützung sowie andere Unterstützung (z.B. zur Verfügung stellen von Daten); Funktion der Geldgeber für die systematische Übersicht.	Ja (unter Vorbehalt): Es werden nur die Unternehmen aufgeführt, die dem Gruppenleiter Forschungsbeihilfen und Honorare gewährt haben.

a: nach The PRISMA Group 2009. (Übersetzung nach Dtsch Med Wochenschr 2011, 136, e9-e15)

Flussdiagramm zur Beschreibung der verschiedenen Phasen einer systematischen Übersicht

