

Dokumentvorlage. Version vom 16.12.2021

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Vadadustat (Vafseo®)*

MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

## **Modul 4 A**

*Behandlung der symptomatischen Anämie bei  
dialysepflichtiger chronischer Nierenerkrankung*

**Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen**

Stand: 01.06.2024

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>23</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>32</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>35</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	36
4.2 Methodik .....	51
4.2.1 Fragestellung .....	51
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	53
4.2.3 Informationsbeschaffung .....	55
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	55
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche .....	55
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....	56
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	58
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien .....	59
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	59
4.2.5 Informationssynthese und -analyse .....	61
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien .....	61
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	62
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika .....	63
4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte .....	64
4.2.5.2.2.1 Mortalität .....	66
4.2.5.2.2.2 Morbidität .....	67
4.2.5.2.2.3 Sicherheit .....	68
4.2.5.2.3 Statistische Methodik .....	76
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	78
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen .....	80
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	82
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche .....	86
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen .....	89
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	89
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	89
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	92
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	94
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA .....	95
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	96
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97

4.3.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	97
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	117
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	119
4.3.1.3.1	Endpunkte – RCT.....	121
4.3.1.3.1.1	Mortalität .....	124
4.3.1.3.1.2	Morbidität .....	135
4.3.1.3.1.3	Sicherheit .....	148
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	418
4.3.1.3.2.1	Mortalität .....	487
4.3.1.3.2.2	Morbidität .....	498
4.3.1.3.2.3	Sicherheit .....	502
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT .....	700
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	701
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	701
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	701
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	701
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	702
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	702
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	704
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	704
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	705
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	705
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	705
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	707
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	707
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	708
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	708
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	708
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	708
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	709
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	709
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	710
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	710
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	710
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	711
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	711
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	716
4.4.2.1	Mortalität .....	723
4.4.2.2	Morbidität .....	723
4.4.2.3	Sicherheit .....	723
4.4.2.4	Weitere Aspekte.....	726
4.4.2.5	Gesamtbetrachtung zur Ableitung des Zusatznutzens von Vadadustat (Vafseo®) .....	727

4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	730
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	731
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	731
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	731
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	731
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	731
4.6	Referenzliste.....	733
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>739</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....</b>		<b>743</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>		<b>746</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....</b>		<b>747</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>		<b>764</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>		<b>801</b>
<b>Anhang 4-G : Ergänzende Analysen .....</b>		<b>818</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien für die Nutzenbewertung ...	37
Tabelle 4-2: Zusammenfassung des Behandlungseffektes von Vadadustat im Vergleich zu Darbepoetin für patientenrelevante Endpunkte in den Studien CI-0016, CI-0017 sowie der Meta-Analyse .....	41
Tabelle 4-3: Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien für die Nutzenbewertung ...	53
Tabelle 4-4: Übersicht über patientenrelevante Endpunkte der INNO <sub>2</sub> VATE-Studien CI-0016 und CI-0017.....	65
Tabelle 4-5: Gemäß SAP der Studien CI-0016 und CI-0017 präspezifizierte Subgruppenanalysen.....	83
Tabelle 4-6: Gemäß MACE-SAP der Studien CI-0016 und CI-0017 präspezifizierte Subgruppenanalysen.....	84
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	90
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	94
Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	98
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	103
Tabelle 4-15: Behandlungsdauer in der FAS-Population in den Studien CI-0016 und CI-0017 .....	116
Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	118
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	119
Tabelle 4-18: Operationalisierung des Endpunkts „Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache“ ....	124
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	125
Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache“ aus der Studie CI-0016 für das zu bewertende Arzneimittel .....	125

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache“ aus der Studie CI-0017 für das zu bewertende Arzneimittel .....	126
Tabelle 4-22: Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache“ .....	129
Tabelle 4-23: Operationalisierung des Endpunkts „Zeit bis zum kardiovaskulären Tod“ .....	129
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Zeit bis zum kardiovaskulären Tod“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	131
Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum kardiovaskulären Tod“ aus der Studie CI-0016 für das zu bewertende Arzneimittel .....	132
Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum kardiovaskulären Tod“ aus der Studie CI-0017 für das zu bewertende Arzneimittel .....	132
Tabelle 4-27: Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „Zeit bis zum kardiovaskulären Tod“ .....	134
Tabelle 4-28: Operationalisierung des Endpunkts Anteil der Patienten, die zwischen Baseline und Woche 52 keine Erythrozytentransfusion erhalten haben .....	135
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anteil der Patienten, die zwischen Baseline und Woche 52 keine Erythrozytentransfusion erhalten haben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	136
Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten, die zwischen Baseline und Woche 52 keine Erythrozytentransfusion erhalten haben“ aus der Studie CI-0016 für das zu bewertende Arzneimittel .....	136
Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten, die zwischen Baseline und Woche 52 keine Erythrozytentransfusion erhalten haben“ aus der Studie CI-0017 für das zu bewertende Arzneimittel .....	137
Tabelle 4-32: Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „Anteil der Patienten, die zwischen Baseline und Woche 52 keine Erythrozytentransfusion erhalten haben“ .....	139
Tabelle 4-33: Operationalisierung des Endpunkts „Änderung des mittleren Hb-Wertes von Baseline zum primären Wirksamkeitszeitraum (Woche 24 bis 36)“ .....	140
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Änderung des mittleren Hb-Wertes von Baseline bis zum primären Wirksamkeitszeitraum (Woche 24 bis 36)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	141
Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt „Änderung des mittleren Hb-Wertes von Baseline zum primären Wirksamkeitszeitraum (Woche 24 bis 36)“ aus der Studie CI-0016 für das zu bewertende Arzneimittel .....	141
Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt „Änderung des mittleren Hb-Wertes von Baseline zum primären Wirksamkeitszeitraum (Woche 24 bis 36)“ aus der Studie CI-0017 für das zu bewertende Arzneimittel .....	142
Tabelle 4-37: Operationalisierung des Endpunkts „Änderung des mittleren Hb-Wertes von Baseline zum sekundären Wirksamkeitszeitraum (Woche 40 bis 52)“ .....	144

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Änderung des mittleren Hb-Wertes von Baseline bis zum sekundären Wirksamkeitszeitraum (Woche 40 bis 52)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	145
Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt „Änderung des mittleren Hb-Wertes von Baseline zum sekundären Wirksamkeitszeitraum (Woche 40 bis 52)“ aus der Studie CI-0016 für das zu bewertende Arzneimittel .....	145
Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt „Änderung des mittleren Hb-Wertes von Baseline zum sekundären Wirksamkeitszeitraum (Woche 40 bis 52)“ aus der Studie CI-0017 für das zu bewertende Arzneimittel .....	146
Tabelle 4-41: Operationalisierung der Endpunkte „UE“ und „Schwere UE“.....	148
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte „UE“ und „Schwere UE“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	149
Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt „UE (Gesamtrate)“ aus der Studie CI-0016 für das zu bewertende Arzneimittel .....	150
Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt „UE (Gesamtrate)“ aus der Studie CI-0017 für das zu bewertende Arzneimittel .....	151
Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere UE (Gesamtrate)“ aus der Studie CI-0016 für das zu bewertende Arzneimittel .....	151
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere UE (Gesamtrate)“ aus der Studie CI-0017 für das zu bewertende Arzneimittel .....	152
Tabelle 4-47: Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „UE (Gesamtrate)“.....	153
Tabelle 4-48: Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „Schwere UE (Gesamtrate)“ .....	155
Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt „UE“ auf Ebene der SOC und PT aus der Studie CI-0016 für das zu bewertende Arzneimittel.....	157
Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt „UE“ auf Ebene der SOC und PT aus der Studie CI-0017 für das zu bewertende Arzneimittel.....	162
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere UE“ auf Ebene der SOC und PT aus der Studie CI-0016 für das zu bewertende Arzneimittel .....	187
Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere UE“ auf Ebene der SOC und PT aus der Studie CI-0017 für das zu bewertende Arzneimittel .....	188
Tabelle 4-53: Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „UE“ auf Ebene der SOC und PT .....	207
Tabelle 4-54: Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „Schwere UE“ auf Ebene der SOC und PT .....	234
Tabelle 4-55: Operationalisierung des Endpunkts „SUE (Gesamtrate)“ .....	239
Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „SUE“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	240
Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt „SUE (Gesamtrate)“ aus der Studie CI-0016 für das zu bewertende Arzneimittel .....	241

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt „SUE (Gesamtrate)“ aus der Studie CI-0017 für das zu bewertende Arzneimittel .....	242
Tabelle 4-59: Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „SUE (Gesamtrate)“ .....	243
Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt „SUE“ auf Ebene der SOC und PT aus der Studie CI-0016 für das zu bewertende Arzneimittel .....	245
Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt „SUE“ auf Ebene der SOC und PT aus der Studie CI-0017 für das zu bewertende Arzneimittel .....	246
Tabelle 4-62: Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „SUE“ auf Ebene der SOC und PT .....	260
Tabelle 4-63: Operationalisierung des Endpunkts „Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE“ .....	268
Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	268
Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE (Gesamtrate)“ aus der Studie CI-0016 für das zu bewertende Arzneimittel .....	269
Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE (Gesamtrate)“ aus der Studie CI-0017 für das zu bewertende Arzneimittel .....	270
Tabelle 4-67: Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE (Gesamtrate)“ .....	272
Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE“ auf Ebene der SOC und PT aus der Studie CI-0016 für das zu bewertende Arzneimittel .....	273
Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE“ auf Ebene der SOC und PT aus der Studie CI-0017 für das zu bewertende Arzneimittel .....	275
Tabelle 4-70: Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE“ auf Ebene der SOC und PT .....	288
Tabelle 4-71: Operationalisierung der UE von besonderem Interesse .....	301
Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE von besonderem Interesse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	302
Tabelle 4-73: Ergebnisse für das UE von besonderem Interesse „Überempfindlichkeit“ aus der Studie CI-0016 für das zu bewertende Arzneimittel .....	303
Tabelle 4-74: Ergebnisse für das UE von besonderem Interesse „Überempfindlichkeit“ aus der Studie CI-0017 für das zu bewertende Arzneimittel .....	304
Tabelle 4-75: Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für das UE von besonderem Interesse „Überempfindlichkeit“ .....	308
Tabelle 4-76: Ergebnisse für das UE von besonderem Interesse „Hyperkaliämie“ aus der Studie CI-0016 für das zu bewertende Arzneimittel .....	310



Tabelle 4-77: Ergebnisse für das UE von besonderem Interesse „Hyperkaliämie“ aus der Studie CI-0017 für das zu bewertende Arzneimittel .....	310
Tabelle 4-78: Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für das UE von besonderem Interesse „Hyperkaliämie“ .....	315
Tabelle 4-79: Ergebnisse für das UE von besonderem Interesse „Verschlechterung der Hypertonie“ aus der Studie CI-0016 für das zu bewertende Arzneimittel.....	316
Tabelle 4-80: Ergebnisse für das UE von besonderem Interesse „Verschlechterung der Hypertonie“ aus der Studie CI-0017 für das zu bewertende Arzneimittel.....	317
Tabelle 4-81: Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für das UE von besonderem Interesse „Verschlechterung der Hypertonie“ .....	321
Tabelle 4-82: Ergebnisse für das UE von besonderem Interesse „Lebertoxizität“ aus der Studie CI-0016 für das zu bewertende Arzneimittel .....	322
Tabelle 4-83: Ergebnisse für das UE von besonderem Interesse „Lebertoxizität“ aus der Studie CI-0017 für das zu bewertende Arzneimittel .....	323
Tabelle 4-84: Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für das UE von besonderem Interesse „Lebertoxizität“ .....	327
Tabelle 4-85: Ergebnisse für das UE von besonderem Interesse „Pulmonale Hypertonie“ aus der Studie CI-0016 für das zu bewertende Arzneimittel .....	329
Tabelle 4-86: Ergebnisse für das UE von besonderem Interesse „Pulmonale Hypertonie“ aus der Studie CI-0017 für das zu bewertende Arzneimittel .....	329
Tabelle 4-87: Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für das UE von besonderem Interesse „Pulmonale Hypertonie“ .....	333
Tabelle 4-88: Ergebnisse für das UE von besonderem Interesse „Herzklappenerkrankung“ aus der Studie CI-0016 für das zu bewertende Arzneimittel .....	335
Tabelle 4-89: Ergebnisse für das UE von besonderem Interesse „Herzklappenerkrankung“ aus der Studie CI-0017 für das zu bewertende Arzneimittel .....	335
Tabelle 4-90: Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für das UE von besonderem Interesse „Herzklappenerkrankung“ .....	340
Tabelle 4-91: Ergebnisse für das UE von besonderem Interesse „Erkrankung der Nebenniere“ aus der Studie CI-0017 für das zu bewertende Arzneimittel .....	341
Tabelle 4-92: Ergebnisse für das UE von besonderem Interesse „Malignität“ aus der Studie CI-0016 für das zu bewertende Arzneimittel .....	343
Tabelle 4-93: Ergebnisse für das UE von besonderem Interesse „Malignität“ aus der Studie CI-0017 für das zu bewertende Arzneimittel .....	343
Tabelle 4-94: Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für das UE von besonderem Interesse „Malignität“ .....	347
Tabelle 4-95: Ergebnisse für das UE von besonderem Interesse „Kongestives Herzversagen“ aus der Studie CI-0016 für das zu bewertende Arzneimittel.....	349
Tabelle 4-96: Ergebnisse für das UE von besonderem Interesse „Kongestives Herzversagen“ aus der Studie CI-0017 für das zu bewertende Arzneimittel.....	349

Tabelle 4-97: Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für das UE von besonderem Interesse „Kongestives Herzversagen“ .....	354
Tabelle 4-98: Ergebnisse für das UE von besonderem Interesse „Netzhautbezogene UE“ aus der Studie CI-0016 für das zu bewertende Arzneimittel .....	355
Tabelle 4-99: Ergebnisse für das UE von besonderem Interesse „Netzhautbezogene UE“ aus der Studie CI-0017 für das zu bewertende Arzneimittel .....	356
Tabelle 4-100: Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für das UE von besonderem Interesse „Netzhautbezogene UE“ .....	360
Tabelle 4-101: Operationalisierung der schwerwiegenden unerwünschten kardiovaskulären Ereignisse (MACE) .....	361
Tabelle 4-102: Bewertung des Verzerrungspotenzials für schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	365
Tabelle 4-103: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis definiert als Tod jeglicher Ursache, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall“ aus der Studie CI-0016 für das zu bewertende Arzneimittel .....	366
Tabelle 4-104: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis definiert als Tod jeglicher Ursache, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall“ aus der Studie CI-0017 für das zu bewertende Arzneimittel .....	366
Tabelle 4-105: Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis definiert als Tod jeglicher Ursache, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall“ .....	369
Tabelle 4-106: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum kardiovaskulären Tod, nicht-tödlichen Myokardinfarkt oder nicht-tödlichen Schlaganfall“ aus der Studie CI-0016 für das zu bewertende Arzneimittel .....	370
Tabelle 4-107: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum kardiovaskulären Tod, nicht-tödlichen Myokardinfarkt oder nicht-tödlichen Schlaganfall“ aus der Studie CI-0017 für das zu bewertende Arzneimittel .....	371
Tabelle 4-108: Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „Zeit bis zum kardiovaskulären Tod, nicht-tödlichen Myokardinfarkt oder nicht-tödlichen Schlaganfall“ .....	373
Tabelle 4-109: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ aus der Studie CI-0016 für das zu bewertende Arzneimittel .....	374
Tabelle 4-110: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ aus der Studie CI-0017 für das zu bewertende Arzneimittel .....	374
Tabelle 4-111: Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ .....	377
Tabelle 4-112: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis“ aus der Studie CI-0016 für das zu bewertende Arzneimittel .....	378

Tabelle 4-113: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis“ aus der Studie CI-0017 für das zu bewertende Arzneimittel .....	378
Tabelle 4-114: Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis“ .....	381
Tabelle 4-115: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen“ aus der Studie CI-0016 für das zu bewertende Arzneimittel .....	382
Tabelle 4-116: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen“ aus der Studie CI-0017 für das zu bewertende Arzneimittel .....	382
Tabelle 4-117: Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen“ .....	385
Tabelle 4-118: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis“ aus der Studie CI-0016 für das zu bewertende Arzneimittel.....	386
Tabelle 4-119: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis“ aus der Studie CI-0017 für das zu bewertende Arzneimittel.....	386
Tabelle 4-120: Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis“ ....	389
Tabelle 4-121: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen“ aus der Studie CI-0016 für das zu bewertende Arzneimittel .....	390
Tabelle 4-122: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen“ aus der Studie CI-0017 für das zu bewertende Arzneimittel .....	390
Tabelle 4-123: Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen“ .....	393
Tabelle 4-124: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Myokardinfarkt“ aus der Studie CI-0016 für das zu bewertende Arzneimittel .....	394
Tabelle 4-125: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Myokardinfarkt“ aus der Studie CI-0017 für das zu bewertende Arzneimittel .....	395
Tabelle 4-126: Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Myokardinfarkt“ .....	397
Tabelle 4-127: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Schlaganfall“ aus der Studie CI-0016 für das zu bewertende Arzneimittel .....	398

Tabelle 4-128: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis ersten nicht-tödlichen Schlaganfall“ aus der Studie CI-0017 für das zu bewertende Arzneimittel .....	398
Tabelle 4-129: Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Schlaganfall“ .....	400
Tabelle 4-130: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ aus der Studie CI-0016 für das zu bewertende Arzneimittel.....	401
Tabelle 4-131: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ aus der Studie CI-0017 für das zu bewertende Arzneimittel.....	401
Tabelle 4-132: Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ .....	403
Tabelle 4-133: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Eintreten eines thromboembolischen Ereignisses“ aus der Studie CI-0016 für das zu bewertende Arzneimittel.....	404
Tabelle 4-134: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Eintreten eines thromboembolischen Ereignisses“ aus der Studie CI-0017 für das zu bewertende Arzneimittel.....	404
Tabelle 4-135: Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „Zeit bis zum Eintreten eines thromboembolischen Ereignisses“ .....	406
Tabelle 4-136: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten arteriellen Thrombose“ aus der Studie CI-0017 für das zu bewertende Arzneimittel .....	407
Tabelle 4-137: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten tiefen Venenthrombose“ aus der Studie CI-0016 für das zu bewertende Arzneimittel .....	408
Tabelle 4-138: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten tiefen Venenthrombose“ aus der Studie CI-0017 für das zu bewertende Arzneimittel .....	409
Tabelle 4-139: Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten tiefen Venenthrombose“.....	410
Tabelle 4-140: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Lungenembolie“ aus der Studie CI-0016 für das zu bewertende Arzneimittel.....	411
Tabelle 4-141: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Lungenembolie“ aus der Studie CI-0017 für das zu bewertende Arzneimittel.....	412
Tabelle 4-142: Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Lungenembolie“ .....	414
Tabelle 4-143: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Gefäßzugangsthrumbose“ aus der Studie CI-0016 für das zu bewertende Arzneimittel.....	414
Tabelle 4-144: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Gefäßzugangsthrumbose“ aus der Studie CI-0017 für das zu bewertende Arzneimittel.....	415
Tabelle 4-145: Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Gefäßzugangsthrumbose“ .....	417
Tabelle 4-146 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen in der Studie CI-0016.....	421

Tabelle 4-147 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen in der Studie CI-0017 .....	431
Tabelle 4-148 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen in der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 .....	441
Tabelle 4-149: Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie CI-0016 .....	451
Tabelle 4-150: Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie CI-0017 .....	461
Tabelle 4-151: Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die meta-analytische Zusammenfassung der Studien CI-0016 und CI-0017 .....	473
Tabelle 4-152: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache“ aus der Studie CI-0016 – Subgruppenmerkmal „Hb-Wert zu Baseline $< / \geq 9,5$ g/dl“ .....	488
Tabelle 4-153: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache“ aus der Studie CI-0016 – Subgruppenmerkmal „C-reaktives Protein zu Baseline $\leq / > 0,6$ mg/dl“ .....	490
Tabelle 4-154: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache“ aus der Studie CI-0017 – Subgruppenmerkmal „Bluthochdruck“ .....	491
Tabelle 4-155: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „Bluthochdruck“ .....	494
Tabelle 4-156: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „TSAT zu Baseline $< / \geq 30$ %“ .....	495
Tabelle 4-157: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum kardiovaskulären Tod“ aus der Studie CI-0016 – Subgruppenmerkmal „C-reaktives Protein zu Baseline $\leq / > 0,6$ mg/dl“ .....	496
Tabelle 4-158: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Anteil der Patienten, die zwischen Baseline und Woche 52 keine Erythrozytentransfusion erhalten haben“ aus der Studie CI-0016 – Subgruppenmerkmal „Abstammung“ .....	499
Tabelle 4-159: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Anteil der Patienten, die zwischen Baseline und Woche 52 keine Erythrozytentransfusion erhalten haben“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „Dialysetyp“ .....	501
Tabelle 4-160: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „UE (Gesamtrate)“ aus der Studie CI-0017 – Subgruppenmerkmal „Dialysetyp“ .....	502
Tabelle 4-161: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „UE (Gesamtrate)“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „Dialysetyp“ .....	505
Tabelle 4-162: Subgruppenanalysen aus der Studie CI-0016 für UE auf Ebene des SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Subgruppenmerkmal „Ethnizität“ .....	506
Tabelle 4-163: Subgruppenanalysen aus der Studie CI-0016 für UE auf Ebene des PT: Pruritus – Subgruppenmerkmal „Bluthochdruck“ .....	506
Tabelle 4-164: Subgruppenanalysen aus der Studie CI-0017 für UE auf Ebene des SOC: Herzerkrankungen – Subgruppenmerkmal „NYHA-Herzinsuffizienzklasse bei Baseline“ ..	507

Tabelle 4-165: Subgruppenanalysen aus der Studie CI-0017 für UE auf Ebene des SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes – Subgruppenmerkmal „Dialysetyp“ .....	507
Tabelle 4-166: Subgruppenanalysen aus der Studie CI-0017 für UE auf Ebene des PT: Dyspepsie – Subgruppenmerkmal „Ferritin zu Baseline $</\geq$ 754 ng/ml“ .....	508
Tabelle 4-167: Subgruppenanalysen aus der Studie CI-0017 für UE auf Ebene des PT: Zahnschmerzen – Subgruppenmerkmal „Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung“ .....	509
Tabelle 4-168: Subgruppenanalysen aus der Studie CI-0017 für UE auf Ebene des PT: Asthenie – Subgruppenmerkmal „Diabetes mellitus“ .....	510
Tabelle 4-169: Subgruppenanalysen aus der Studie CI-0017 für UE auf Ebene des PT: Thrombosierung einer arteriovenösen Fistel – Subgruppenmerkmal „Alter“ .....	510
Tabelle 4-170: Subgruppenanalysen aus der Studie CI-0017 für UE auf Ebene des PT: Gemütszustand verändert – Subgruppenmerkmal „Hb-Wert zu Baseline $</\geq$ 10,0 g/dl“ ...	511
Tabelle 4-171: Subgruppenanalysen aus der Studie CI-0017 für UE auf Ebene des PT: Gemütszustand verändert – Subgruppenmerkmal „Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung“ .....	512
Tabelle 4-172: Subgruppenanalysen aus der Studie CI-0017 für UE auf Ebene des PT: Gemütszustand verändert – Subgruppenmerkmal „TSAT zu Baseline $</\geq$ 35 %“ .....	512
Tabelle 4-173: Subgruppenanalysen aus der Studie CI-0017 für UE auf Ebene des SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Subgruppenmerkmal „Alter“ .....	513
Tabelle 4-174: Subgruppenanalysen aus der Studie CI-0017 für UE auf Ebene des SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Subgruppenmerkmal „Abstammung“ .....	514
Tabelle 4-175: Subgruppenanalysen aus der meta-analytischen Zusammenfassung für UE auf Ebene des SOC: Herzerkrankungen – Subgruppenmerkmal „NYHA- Herzinsuffizienzklasse“ .....	516
Tabelle 4-176: Subgruppenanalysen aus der meta-analytischen Zusammenfassung für UE auf Ebene des PT: Perikarderguss – Subgruppenmerkmal „C-reaktives Protein zu Baseline $\leq / >$ 0,6 mg/dl“ .....	518
Tabelle 4-177: Subgruppenanalysen aus der meta-analytischen Zusammenfassung für UE auf Ebene des SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) – Subgruppenmerkmal „Ferritin zu Baseline $</\geq$ 754 ng/ml“ .....	521
Tabelle 4-178: Subgruppenanalysen aus der meta-analytischen Zusammenfassung für UE auf Ebene des SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes – Subgruppenmerkmal „Dialysetyp“ .....	523
Tabelle 4-179: Subgruppenanalysen aus der meta-analytischen Zusammenfassung für UE auf Ebene des PT: Diarrhoe – Subgruppenmerkmal „Hb-Wert zu Baseline $</\geq$ 9,5 g/dl“ ..	525
Tabelle 4-180: Subgruppenanalysen aus der meta-analytischen Zusammenfassung für UE auf Ebene des PT: Dyspepsie – Subgruppenmerkmal „Ferritin zu Baseline $</\geq$ 754 ng/ml“ .....	527

Tabelle 4-181: Subgruppenanalysen aus der meta-analytischen Zusammenfassung für UE auf Ebene des PT: Zahnschmerzen – Subgruppenmerkmal „Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung“ .....	529
Tabelle 4-182: Subgruppenanalysen aus der meta-analytischen Zusammenfassung für UE auf Ebene des PT: Gemütszustand verändert – Subgruppenmerkmal „Hb-Wert zu Baseline < / ≥ 10,0 g/dl“ .....	531
Tabelle 4-183: Subgruppenanalysen aus der meta-analytischen Zusammenfassung für UE auf Ebene des PT: Gemütszustand verändert – Subgruppenmerkmal „TSAT zu Baseline < / ≥ 30 %“ .....	533
Tabelle 4-184: Subgruppenanalysen aus der meta-analytischen Zusammenfassung für UE auf Ebene des PT: Gemütszustand verändert – Subgruppenmerkmal „TSAT zu Baseline < / ≥ 35 %“ .....	535
Tabelle 4-185: Subgruppenanalysen aus der meta-analytischen Zusammenfassung für UE auf Ebene des SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Subgruppenmerkmal „Abstammung“ .....	538
Tabelle 4-186: Subgruppenanalysen aus der meta-analytischen Zusammenfassung für UE auf Ebene des PT: Hypertonie – Subgruppenmerkmal „Hb-Wert zu Baseline < / ≥ 10,0 g/dl“ .....	540
Tabelle 4-187: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Schwere UE (Gesamtrate)“ aus der Studie CI-0017 – Subgruppenmerkmal „Dialysetyp“ .....	541
Tabelle 4-188: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Schwere UE (Gesamtrate)“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „Dialysetyp“ .....	543
Tabelle 4-189: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „SUE (Gesamtrate)“ aus der Studie CI-0017 – Subgruppenmerkmal „Abstammung“ .....	545
Tabelle 4-190: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „SUE (Gesamtrate)“ aus der Studie CI-0017 – Subgruppenmerkmal „Dialysetyp“ .....	546
Tabelle 4-191: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „SUE (Gesamtrate)“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „Abstammung“ .....	549
Tabelle 4-192: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „SUE (Gesamtrate)“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „Dialysetyp“ .....	551
Tabelle 4-193: Subgruppenanalysen aus der Studie CI-0017 für SUE auf Ebene des SOC: Herzerkrankungen – Subgruppenmerkmal „NYHA-Herzinsuffizienzklasse bei Baseline“ ..	552
Tabelle 4-194: Subgruppenanalysen aus der Studie CI-0017 für SUE auf Ebene des SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege – Subgruppenmerkmal „Geschlecht“ .....	553
Tabelle 4-195: Subgruppenanalysen aus der meta-analytischen Zusammenfassung für SUE auf Ebene des SOC: Herzerkrankungen – Subgruppenmerkmal „Hb-Wert zu Baseline < / ≥ 9,5 g/dl“ .....	555
Tabelle 4-196: Subgruppenanalysen aus der meta-analytischen Zusammenfassung für SUE auf Ebene des SOC: Herzerkrankungen – Subgruppenmerkmal „NYHA-Herzinsuffizienzklasse bei Baseline“ .....	557
Tabelle 4-197: Subgruppenanalysen aus der meta-analytischen Zusammenfassung für SUE auf Ebene des SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen	

(einschl. Zysten und Polypen) – Subgruppenmerkmal „Ferritin zu Baseline $</\geq$ 754 ng/ml“ .....	559
Tabelle 4-198: Subgruppenanalysen aus der meta-analytischen Zusammenfassung für SUE auf Ebene des PT: Gemütszustand verändert – Subgruppenmerkmal „TSAT zu Baseline $</\geq$ 35 %“ .....	562
Tabelle 4-199: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE (Gesamtrate)“ aus der Studie CI-0017 – Subgruppenmerkmal „Dialysetyp“ .....	563
Tabelle 4-200: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE (Gesamtrate)“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „Dialysetyp“ .....	565
Tabelle 4-201: Subgruppenanalysen für das UE von besonderem Interesse „Überempfindlichkeit“ aus der Studie CI-0017 – Subgruppenmerkmal „Dialysetyp“ .....	566
Tabelle 4-202: Subgruppenanalysen für das UE von besonderem Interesse „Überempfindlichkeit“ aus der Studie CI-0017 – Subgruppenmerkmal „TSAT zu Baseline $</\geq$ 35 %“ .....	566
Tabelle 4-203: Subgruppenanalysen für das UE von besonderem Interesse „Überempfindlichkeit“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „Dialysetyp“ .....	569
Tabelle 4-204: Subgruppenanalysen für das SUE von besonderem Interesse „Überempfindlichkeit“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „TSAT zu Baseline $</\geq$ 35 %“ .....	571
Tabelle 4-205: Subgruppenanalysen für das UE von besonderem Interesse „Hyperkaliämie“ aus der Studie CI-0017 – Subgruppenmerkmal „Dialysetyp“ .....	572
Tabelle 4-206: Subgruppenanalysen für das SUE von besonderem Interesse „Verschlechterung der Hypertonie“ aus der Studie CI-0017 – Subgruppenmerkmal „Hb-Wert zu Baseline $</\geq$ 10,0 g/dl“ .....	573
Tabelle 4-207: Subgruppenanalysen für das schwere UE von besonderem Interesse „Verschlechterung der Hypertonie“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „Hb-Wert zu Baseline $</\geq$ 10,0 g/dl“ .....	575
Tabelle 4-208: Subgruppenanalysen für das SUE von besonderem Interesse „Verschlechterung der Hypertonie“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „Abstammung“ .....	578
Tabelle 4-209: Subgruppenanalysen für das SUE von besonderem Interesse „Verschlechterung der Hypertonie“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „Hb-Wert zu Baseline $</\geq$ 9,5 g/dl“ .....	581
Tabelle 4-210: Subgruppenanalysen für das SUE von besonderem Interesse „Verschlechterung der Hypertonie“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „Hb-Wert zu Baseline $</\geq$ 10,0 g/dl“ .....	583
Tabelle 4-211: Subgruppenanalysen für das UE von besonderem Interesse „Lebertoxizität“ aus der Studie CI-0016 – Subgruppenmerkmal „Geschlecht“ .....	585
Tabelle 4-212: Subgruppenanalysen für das schwere UE von besonderem Interesse „Lebertoxizität“ aus der Studie CI-0017 – Subgruppenmerkmal „Geschlecht“ .....	585



Tabelle 4-213: Subgruppenanalysen für das schwere UE von besonderem Interesse „Lebertoxizität“ aus der Studie CI-0017 – Subgruppenmerkmal „Hb-Wert zu Baseline < / ≥ 10,0 g/dl“ .....	586
Tabelle 4-214: Subgruppenanalysen für das SUE von besonderem Interesse „Lebertoxizität“ aus der Studie CI-0017 – Subgruppenmerkmal „Alter“ .....	587
Tabelle 4-215: Subgruppenanalysen für das SUE von besonderem Interesse „Lebertoxizität“ aus der Studie CI-0017 – Subgruppenmerkmal „Hb-Wert zu Baseline < / ≥ 10,0 g/dl“ .....	587
Tabelle 4-216: Subgruppenanalysen für das schwere UE von besonderem Interesse „Lebertoxizität“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „Alter“ .....	590
Tabelle 4-217: Subgruppenanalysen für das schwere UE von besonderem Interesse „Lebertoxizität“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „Geschlecht“ .....	592
Tabelle 4-218: Subgruppenanalysen für das SUE von besonderem Interesse „Lebertoxizität“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „Alter“ .....	594
Tabelle 4-219: Subgruppenanalysen für das SUE von besonderem Interesse „Lebertoxizität“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „Hb-Wert zu Baseline < / ≥ 10,0 g/dl“ .....	596
Tabelle 4-220: Subgruppenanalysen für das SUE von besonderem Interesse „Lebertoxizität“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „Ferritin zu Baseline < / ≥ 418 ng/ml“ .....	598
Tabelle 4-221: Subgruppenanalysen für das schwere UE von besonderem Interesse „Pulmonale Hypertonie“ aus der Studie CI-0017 – Subgruppenmerkmal „C-reaktives Protein zu Baseline ≤ / > 0,6 mg/dl“ .....	599
Tabelle 4-222: Subgruppenanalysen für das schwere UE von besonderem Interesse „Pulmonale Hypertonie“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „Alter“ .....	601
Tabelle 4-223: Subgruppenanalysen für das schwere UE von besonderem Interesse „Pulmonale Hypertonie“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „C- reaktives Protein zu Baseline ≤ / > 0,6 mg/dl .....	603
Tabelle 4-224: Subgruppenanalysen für das UE von besonderem Interesse „Herzklappenerkrankung“ aus der Studie CI-0017 – Subgruppenmerkmal „Ethnizität“ .....	605
Tabelle 4-225: Subgruppenanalysen für das UE von besonderem Interesse „Herzklappenerkrankung“ aus der Studie CI-0017 – Subgruppenmerkmal „TSAT zu Baseline < / ≥ 35 %“ .....	605
Tabelle 4-226: Subgruppenanalysen für das schwere UE von besonderem Interesse „Herzklappenerkrankung“ aus der Studie CI-0017 – Subgruppenmerkmal „Hb-Wert zu Baseline < / ≥ 10,0 g/dl“ .....	606
Tabelle 4-227: Subgruppenanalysen für das UE von besonderem Interesse „Herzklappenerkrankung“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „Ethnizität“ .....	608
Tabelle 4-228: Subgruppenanalysen für das UE von besonderem Interesse „Herzklappenerkrankung“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „TSAT zu Baseline < / ≥ 35 %“ .....	610

Tabelle 4-229: Subgruppenanalysen für das schwere UE von besonderem Interesse „Herzklappenerkrankung“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „Abstammung“ .....	613
Tabelle 4-230: Subgruppenanalysen für das schwere UE von besonderem Interesse „Herzklappenerkrankung“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „Hb-Wert zu Baseline $</\geq 10,0$ g/dl“ .....	616
Tabelle 4-231: Subgruppenanalysen für das UE von besonderem Interesse „Kongestives Herzversagen“ aus der Studie CI-0017 – Subgruppenmerkmal „Ferritin zu Baseline $</\geq 754$ ng/ml“ .....	617
Tabelle 4-232: Subgruppenanalysen für das schwere UE von besonderem Interesse „Kongestives Herzversagen“ aus der Studie CI-0017 – Subgruppenmerkmal „Ferritin zu Baseline $</\geq 754$ ng/ml“ .....	618
Tabelle 4-233: Subgruppenanalysen für das SUE von besonderem Interesse „Kongestives Herzversagen“ aus der Studie CI-0017 – Subgruppenmerkmal „Ferritin zu Baseline $</\geq 754$ ng/ml“ .....	619
Tabelle 4-234: Subgruppenanalysen für das schwere UE von besonderem Interesse „Kongestives Herzversagen“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „Ferritin zu Baseline $</\geq 754$ ng/ml“ .....	621
Tabelle 4-235: Subgruppenanalysen für das SUE von besonderem Interesse „Kongestives Herzversagen“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „Ferritin zu Baseline $</\geq 754$ ng/ml“ .....	623
Tabelle 4-236: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis definiert als Tod jeglicher Ursache, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „Bluthochdruck“ .....	625
Tabelle 4-237: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis definiert als Tod jeglicher Ursache, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „TSAT zu Baseline $</\geq 30$ %“ .....	626
Tabelle 4-238: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum kardiovaskulären Tod, nicht-tödlichen Myokardinfarkt oder nicht-tödlichen Schlaganfall“ aus der Studie CI-0016 – Subgruppenmerkmal „Diabetes mellitus“ .....	628
Tabelle 4-239: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum kardiovaskulären Tod, nicht-tödlichen Myokardinfarkt oder nicht-tödlichen Schlaganfall“ aus der Studie CI-0016 – Subgruppenmerkmal „C-reaktives Protein zu Baseline $\leq / > 0,6$ mg/dl“ .....	629
Tabelle 4-240: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum kardiovaskulären Tod, nicht-tödlichen Myokardinfarkt oder nicht-tödlichen Schlaganfall“ aus der Studie CI-0017 – Subgruppenmerkmal „Abstammung“ .....	630
Tabelle 4-241: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum kardiovaskulären Tod, nicht-tödlichen Myokardinfarkt oder nicht-tödlichen Schlaganfall“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „Abstammung“ .....	632

Tabelle 4-242: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum kardiovaskulären Tod, nicht-tödlichen Myokardinfarkt oder nicht-tödlichen Schlaganfall“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „TSAT zu Baseline $</\geq$ 30 %“ .....	633
Tabelle 4-243: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ aus der Studie CI-0016 – Subgruppenmerkmal „C-reaktives Protein zu Baseline $\le/ >$ 0,6 mg/dl“ .....	635
Tabelle 4-244: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „Bluthochdruck“ .....	637
Tabelle 4-245: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „TSAT zu Baseline $</\geq$ 30 %“ .....	639
Tabelle 4-246: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis“ aus der Studie CI-0017 – Subgruppenmerkmal „Ferritin zu Baseline $</\geq$ 754 ng/ml“ .....	640
Tabelle 4-247: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „Ziel-Hb-Wert“ .....	642
Tabelle 4-248: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „Ferritin zu Baseline $</\geq$ 418 ng/ml“ .....	644
Tabelle 4-249: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „Ferritin zu Baseline $</\geq$ 754 ng/ml“ .....	645
Tabelle 4-250: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen“ aus der Studie CI-0016 – Subgruppenmerkmal „C-reaktives Protein zu Baseline $\le/ >$ 0,6 mg/dl“ ..	647
Tabelle 4-251: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „TSAT zu Baseline $</\geq$ 30 %“ .....	650
Tabelle 4-252: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis“ aus der Studie CI-0017 – Subgruppenmerkmal „Abstammung“ .....	651
Tabelle 4-253: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis“ aus der Studie CI-0017 – Subgruppenmerkmal „Ziel-Hb-Wert“ .....	654

Tabelle 4-254: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis“ aus der Studie CI-0017 – Subgruppenmerkmal „Ferritin zu Baseline $</\geq$ 754 ng/ml“ .....	656
Tabelle 4-255: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „Abstammung“ .....	659
Tabelle 4-256: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „Ziel-Hb-Wert“ .....	660
Tabelle 4-257: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „Ferritin zu Baseline $</\geq$ 754 ng/ml“ .....	661
Tabelle 4-258: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen“ aus der Studie CI-0016 – Subgruppenmerkmal „C-reaktives Protein zu Baseline $\leq / >$ 0,6 mg/dl“ .....	663
Tabelle 4-259: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen“ aus der Studie CI-0017 – Subgruppenmerkmal „Abstammung“ .....	665
Tabelle 4-260: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „TSAT zu Baseline $</\geq$ 30 %“ .....	668
Tabelle 4-261: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Myokardinfarkt“ aus der Studie CI-0017 – Subgruppenmerkmal „Abstammung“ .....	669
Tabelle 4-262: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Myokardinfarkt“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „Abstammung“ .....	671
Tabelle 4-263: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Schlaganfall“ aus der Studie CI-0017 – Subgruppenmerkmal „Abstammung“ .....	673
Tabelle 4-264: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Schlaganfall“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „Abstammung“ .....	675
Tabelle 4-265: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Schlaganfall“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „Bluthochdruck“ .....	676
Tabelle 4-266: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Schlaganfall“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „TSAT zu Baseline $</\geq$ 30 %“ .....	677

Tabelle 4-267: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ aus der Studie CI-0016 – Subgruppenmerkmal „Region“ .....	678
Tabelle 4-268: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum Eintreten eines thromboembolischen Ereignisses“ aus der Studie CI-0016 – Subgruppenmerkmal „Bluthochdruck“ .....	681
Tabelle 4-269: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum Eintreten eines thromboembolischen Ereignisses“ aus der Studie CI-0017 – Subgruppenmerkmal „Ferritin zu Baseline $</\geq$ 754 ng/ml“ .....	682
Tabelle 4-270: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum Eintreten eines thromboembolischen Ereignisses“ aus der Studie CI-0017 – Subgruppenmerkmal „Ziel-Hb-Wert“ .....	683
Tabelle 4-271: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum Eintreten eines thromboembolischen Ereignisses“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „Ferritin zu Baseline $</\geq$ 754 ng/ml“ .....	684
Tabelle 4-272: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum Eintreten eines thromboembolischen Ereignisses“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „Ferritin zu Baseline $</\geq$ 418 ng/ml“ .....	685
Tabelle 4-273: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum Eintreten eines thromboembolischen Ereignisses“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „Ziel-Hb-Wert“ .....	687
Tabelle 4-274: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum Eintreten eines thromboembolischen Ereignisses“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „Region“ .....	688
Tabelle 4-275: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Gefäßzugangsthrumbose“ aus der Studie CI-0016 – Subgruppenmerkmal „Bluthochdruck“ .....	690
Tabelle 4-276: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Gefäßzugangsthrumbose“ aus der Studie CI-0017 – Subgruppenmerkmal „Region“ .....	691
Tabelle 4-277: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Gefäßzugangsthrumbose“ aus der Studie CI-0017 – Subgruppenmerkmal „Ferritin zu Baseline $</\geq$ 754 ng/ml“ .....	692
Tabelle 4-278: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Gefäßzugangsthrumbose“ aus der Studie CI-0017 – Subgruppenmerkmal „Ziel-Hb-Wert“ .....	693
Tabelle 4-279: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Gefäßzugangsthrumbose“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „Region“ .....	695
Tabelle 4-280: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Gefäßzugangsthrumbose“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „Ferritin zu Baseline $</\geq$ 418 ng/ml“ .....	696
Tabelle 4-281: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Gefäßzugangsthrumbose“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „Ferritin zu Baseline $</\geq$ 754 ng/ml“ .....	697

Tabelle 4-282: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Gefäßzugangstherapie“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „Ziel-Hb-Wert“ .....	699
Tabelle 4-283: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	702
Tabelle 4-284: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	702
Tabelle 4-285: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	703
Tabelle 4-286: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	703
Tabelle 4-287: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	703
Tabelle 4-288: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	706
Tabelle 4-289: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	707
Tabelle 4-290: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	707
Tabelle 4-291: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	707
Tabelle 4-292: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	709
Tabelle 4-293: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	710
Tabelle 4-294: Definition der Evidenzstufen nach AM-NutzenV [20].....	711
Tabelle 4-295: Ergebnissicherheit, Einstufung der Beleglage und Zielgrößenkategorie für patientenrelevante Endpunkte .....	712
Tabelle 4-296: Zusammenfassung des Behandlungseffektes von Vadadustat im Vergleich zu Darbepoetin für patientenrelevante Endpunkte in den Studien CI-0016, CI-0017 sowie der Meta-Analyse .....	717
Tabelle 4-297: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	730
Tabelle 4-298 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie für RCT in MEDLINE .....	740
Tabelle 4-299 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie für RCT in EMBASE.....	740
Tabelle 4-300 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie für RCT in den Cochrane Libraries .....	741
Tabelle 4-301 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie für RCT in clinicaltrials.gov ...	744
Tabelle 4-302 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie für RCT im EU Clinical Trials Register (EU-CTR) .....	744
Tabelle 4-303 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie für RCT mittels der WHO International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP) .....	744
Tabelle 4-304 (Anhang): Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente .....	746

Tabelle 4-305 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken) .....	747
Tabelle 4-306 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie AKB-6548-CI-0016 (kurz: CI-0016).....	765
Tabelle 4-307 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie AKB-6548-CI-0017 (kurz: CI-0017).....	782
Tabelle 4-308 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die INNO <sub>2</sub> VATE-Studien CI-0016 und CI-0017 .....	802

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	93
Abbildung 4-2: Algorithmen zur Dosisanpassung von Vadadustat gemäß der Studienberichte der Studien CI-0016 und CI-0017 .....	112
Abbildung 4-3: Algorithmen zur Dosisanpassung von Darbepoetin gemäß der Studienberichte der Studien CI-0016 und CI-0017 .....	113
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für die „Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache“ in der Studie CI-0016 .....	127
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für die „Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache“ in der Studie CI-0017 .....	127
Abbildung 4-6: Forest Plot der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache“ .....	128
Abbildung 4-7: Forest Plot der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „Zeit bis zum kardiovaskulären Tod“ .....	134
Abbildung 4-8: Forest Plots der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „Anteil der Patienten, die zwischen Baseline und Woche 52 keine Erythrozytentransfusion erhalten haben“ .....	139
Abbildung 4-9: Forest Plots der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „UE (Gesamtrate)“ .....	153
Abbildung 4-10: Forest Plots der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „Schwere UE (Gesamtrate)“ .....	155
Abbildung 4-11: Forest Plots der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für UE – SOC: Herzerkrankungen .....	197
Abbildung 4-12: Forest Plots der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 UE – PT: Vorhofflimmern.....	198
Abbildung 4-13: Forest Plots der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 UE – PT: Perikarderguss .....	198
Abbildung 4-14: Forest Plots der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für UE – SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) .....	199
Abbildung 4-15: Forest Plots der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für UE – SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts .....	200
Abbildung 4-16: Forest Plots der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für UE – PT: Diarrhoe .....	201
Abbildung 4-17: Forest Plots der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für UE – PT: Dyspepsie .....	201
Abbildung 4-18: Forest Plots der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für UE – PT: Zahnschmerzen.....	202



Abbildung 4-19: Forest Plots der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für UE – PT: Asthenie .....	203
Abbildung 4-20: Forest Plots der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für UE – PT: Bronchitis .....	204
Abbildung 4-21: Forest Plots der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für UE – PT: Hyperphosphatämie .....	204
Abbildung 4-22: Forest Plots der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für UE – PT: Gemütszustand verändert .....	205
Abbildung 4-23: Forest Plots der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für UE – SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums .....	206
Abbildung 4-24: Forest Plots der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für UE – PT: Hypertonie .....	207
Abbildung 4-25: Forest Plots der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für schwere UE – SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen).....	232
Abbildung 4-26: Forest Plots der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für schwere UE – PT: Überwässerung .....	232
Abbildung 4-27: Forest Plots der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für schwere UE – SOC: Psychiatrische Erkrankungen .....	233
Abbildung 4-28: Forest Plots der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „SUE (Gesamtrate)“ .....	243
Abbildung 4-29: Forest Plots der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für SUE – SOC: Herzerkrankungen.....	257
Abbildung 4-30: Forest Plots der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für SUE – SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) .....	258
Abbildung 4-31: Forest Plots der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für SUE – PT: Harnwegsinfektion .....	259
Abbildung 4-32: Forest Plots der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für SUE – PT: Gemütszustand verändert.....	259
Abbildung 4-33: Forest Plots der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE (Gesamtrate)“ .....	271
Abbildung 4-34: Forest Plots der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für das UE von besonderem Interesse „Überempfindlichkeit“ .....	308
Abbildung 4-35: Forest Plots der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für das UE von besonderem Interesse „Hyperkaliämie“ .....	314
Abbildung 4-36: Forest Plots der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für das UE von besonderem Interesse „Verschlechterung der Hypertonie“ .....	321
Abbildung 4-37: Forest Plots der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für das UE von besonderem Interesse „Lebertoxizität“ .....	327

Abbildung 4-38: Forest Plots der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für das UE von besonderem Interesse „Pulmonale Hypertonie“ .....	333
Abbildung 4-39: Forest Plots der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für das UE von besonderem Interesse „Herzklappenerkrankung“ .....	339
Abbildung 4-40: Forest Plots der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für das UE von besonderem Interesse „Malignität“ .....	347
Abbildung 4-41: Forest Plots der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für das UE von besonderem Interesse „Kongestives Herzversagen“ .....	353
Abbildung 4-42: Forest Plots der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für das UE von besonderem Interesse „Netzhautbezogene UE“ .....	359
Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurve für die „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis definiert als Tod jeglicher Ursache, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall“ in der Studie CI-0016 .....	367
Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurve für die „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis definiert als Tod jeglicher Ursache, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall“ in der Studie CI-0017 .....	368
Abbildung 4-45: Forest Plot der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis definiert als Tod jeglicher Ursache, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall“ .....	369
Abbildung 4-46: Forest Plot der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „Zeit bis zum kardiovaskulären Tod, nicht-tödlichen Myokardinfarkt oder nicht-tödlichen Schlaganfall“ .....	372
Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurve für die „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ in der Studie CI-0016.....	375
Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurve für die „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ in der Studie CI-0017 .....	376
Abbildung 4-49: Forest Plot der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ .....	377
Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurve für die „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis“ in der Studie CI-0016 .....	379
Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurve für die „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis“ in der Studie CI-0017 .....	380
Abbildung 4-52: Forest Plot der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis“ .....	381
Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurve für die „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen“ in der Studie CI-0016 .....	383

Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurve für die „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen“ in der Studie CI-0017 .....	384
Abbildung 4-55: Forest Plot der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen“ .....	385
Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurve für die „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis“ in der Studie CI-0016.....	387
Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurve für die „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis“ in der Studie CI-0017 .....	388
Abbildung 4-58: Forest Plot der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis“....	389
Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurve für die „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen“ in der Studie CI-0016 .....	391
Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurve für die „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen“ in der Studie CI-0017 .....	392
Abbildung 4-61: Forest Plot der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen“ .....	393
Abbildung 4-62: Forest Plot der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Myokardinfarkt“ .....	396
Abbildung 4-63: Forest Plot der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Schlaganfall“ .....	400
Abbildung 4-64: Forest Plot der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ .....	403
Abbildung 4-65: Forest Plot der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „Zeit bis zum Eintreten eines thromboembolischen Ereignisses“ .....	406
Abbildung 4-66: Forest Plot der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten tiefen Venenthrombose“ .....	410
Abbildung 4-67: Forest Plot der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Lungenembolie“ .....	413
Abbildung 4-68: Forest Plot der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Gefäßzugangsthrombose“ .....	417
Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurve für die „Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache“ in der Studie CI-0016 – Subgruppenmerkmal „Hb-Wert zu Baseline $< / \geq 9,5$ g/dl“ .....	489
Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurve für die „Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache“ in der Studie CI-0016 – Subgruppenmerkmal „C-reaktives Protein zu Baseline $\leq / > 0,6$ mg/dl“ ..	491
Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurve für die „Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache“ in der Studie CI-0017 – Subgruppenmerkmal „Bluthochdruck“ .....	493

Abbildung 4-72: Forest Plots der Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache“ – Subgruppenmerkmal „Bluthochdruck“ .....	494
Abbildung 4-73: Forest Plots der Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache“ – Subgruppenmerkmal „TSAT zu Baseline $\leq / \geq 30\%$ “ .....	495
Abbildung 4-74: Forest Plots der Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patienten, die zwischen Baseline und Woche 52 keine Erythrozytentransfusion erhalten haben“ – Subgruppenmerkmal „Dialysetyp“ .....	501
Abbildung 4-75: Forest Plots der Meta-Analyse für den Endpunkt „UE (Gesamtrate)“ – Subgruppenmerkmal „Dialysetyp“ .....	504
Abbildung 4-76: Forest Plots der Meta-Analyse für UE auf Ebene des SOC: Herzerkrankungen – Subgruppenmerkmal „NYHA-Herzinsuffizienzklasse“ .....	516
Abbildung 4-77: Forest Plots der Meta-Analyse für UE auf Ebene des PT: Perikarderguss – Subgruppenmerkmal „C-reaktives Protein zu Baseline $\leq / > 0,6\text{ mg/dl}$ “ .....	518
Abbildung 4-78: Forest Plots der Meta-Analyse für UE auf Ebene des SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) – Subgruppenmerkmal „Ferritin zu Baseline $\leq / \geq 754\text{ ng/ml}$ “ .....	520
Abbildung 4-79: Forest Plots der Meta-Analyse für UE auf Ebene des SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes – Subgruppenmerkmal „Dialysetyp“ .....	522
Abbildung 4-80: Forest Plots der Meta-Analyse für UE auf Ebene des PT: Diarrhoe – Subgruppenmerkmal „Hb-Wert zu Baseline $\leq / \geq 9,5\text{ g/dl}$ “ .....	524
Abbildung 4-81: Forest Plots der Meta-Analyse für UE auf Ebene des PT: Dyspepsie – Subgruppenmerkmal „Ferritin zu Baseline $\leq / \geq 754\text{ ng/ml}$ “ .....	526
Abbildung 4-82: Forest Plots der Meta-Analyse für UE auf Ebene des PT: Zahnschmerzen – Subgruppenmerkmal „Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung“ .....	528
Abbildung 4-83: Forest Plots der Meta-Analyse für UE auf Ebene des PT: Gemütszustand verändert – Subgruppenmerkmal „Hb-Wert zu Baseline $\leq / \geq 10,0\text{ g/dl}$ “ .....	530
Abbildung 4-84: Forest Plots der Meta-Analyse für UE auf Ebene des PT: Gemütszustand verändert – Subgruppenmerkmal „TSAT zu Baseline $\leq / \geq 30\%$ “ .....	532
Abbildung 4-85: Forest Plots der Meta-Analyse für UE auf Ebene des PT: Gemütszustand verändert – Subgruppenmerkmal „TSAT zu Baseline $\leq / \geq 35\%$ “ .....	534
Abbildung 4-86: Forest Plots der Meta-Analyse für UE auf Ebene des SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Subgruppenmerkmal „Abstammung“ .....	537
Abbildung 4-87: Forest Plots der Meta-Analyse für UE auf Ebene des PT: Hypertonie – Subgruppenmerkmal „Hb-Wert zu Baseline $\leq / \geq 10,0\text{ g/dl}$ “ .....	540
Abbildung 4-88: Forest Plots der Meta-Analyse für den Endpunkt „Schwere UE (Gesamtrate)“ – Subgruppenmerkmal „Dialysetyp“ .....	543
Abbildung 4-89: Forest Plots der Meta-Analyse für den Endpunkt „Schwere UE (Gesamtrate)“ – Subgruppenmerkmal „Abstammung“ .....	548
Abbildung 4-90: Forest Plots der Meta-Analyse für den Endpunkt „SUE (Gesamtrate)“ – Subgruppenmerkmal „Dialysetyp“ .....	551

Abbildung 4-91: Forest Plots der Meta-Analyse für SUE auf Ebene des SOC: Herzerkrankungen – Subgruppenmerkmal „Hb-Wert zu Baseline $</\geq 9,5$ g/dl“ .....	554
Abbildung 4-92: Forest Plots der Meta-Analyse für SUE auf Ebene des SOC: Herzerkrankungen – Subgruppenmerkmal „NYHA-Herzinsuffizienzklasse bei Baseline“ ..	557
Abbildung 4-93: Forest Plots der Meta-Analyse für SUE auf Ebene des SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) – Subgruppenmerkmal „Ferritin zu Baseline $</\geq 754$ ng/ml“ .....	559
Abbildung 4-94: Forest Plots der Meta-Analyse für SUE auf Ebene des PT: Gemütszustand verändert – Subgruppenmerkmal „TSAT zu Baseline $</\geq 35$ %“ .....	561
Abbildung 4-95: Forest Plots der Meta-Analyse für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE (Gesamtrate)“ – Subgruppenmerkmal „Dialysetyp“ ..	564
Abbildung 4-96: Forest Plots der Meta-Analyse für das UE von besonderem Interesse „Überempfindlichkeit“ – Subgruppenmerkmal „Dialysetyp“ .....	568
Abbildung 4-97: Forest Plots der Meta-Analyse für das SUE von besonderem Interesse „Überempfindlichkeit“ – Subgruppenmerkmal „TSAT zu Baseline $</\geq 35$ %“ .....	570
Abbildung 4-98: Forest Plots der Meta-Analyse für das schwere UE von besonderem Interesse „Verschlechterung der Hypertonie“ – Subgruppenmerkmal „Hb-Wert zu Baseline $</\geq 10,0$ g/dl“ .....	575
Abbildung 4-99: Forest Plots der Meta-Analyse für das SUE von besonderem Interesse „Verschlechterung der Hypertonie“ – Subgruppenmerkmal „Abstammung“ .....	578
Abbildung 4-100: Forest Plots der Meta-Analyse für das SUE von besonderem Interesse „Verschlechterung der Hypertonie“ – Subgruppenmerkmal „Hb-Wert zu Baseline $</\geq 9,5$ g/dl“ .....	580
Abbildung 4-101: Forest Plots der Meta-Analyse für das SUE von besonderem Interesse „Verschlechterung der Hypertonie“ – Subgruppenmerkmal „Hb-Wert zu Baseline $</\geq 10,0$ g/dl“ .....	582
Abbildung 4-102: Forest Plots der Meta-Analyse für das schwere UE von besonderem Interesse „Lebertoxizität“ – Subgruppenmerkmal „Alter“ .....	589
Abbildung 4-103: Forest Plots der Meta-Analyse für das schwere UE von besonderem Interesse „Lebertoxizität“ – Subgruppenmerkmal „Geschlecht“ .....	591
Abbildung 4-104: Forest Plots der Meta-Analyse für das SUE von besonderem Interesse „Lebertoxizität“ – Subgruppenmerkmal „Alter“ .....	593
Abbildung 4-105: Forest Plots der Meta-Analyse für das SUE von besonderem Interesse „Lebertoxizität“ – Subgruppenmerkmal „Hb-Wert zu Baseline $</\geq 10,0$ g/dl“ .....	595
Abbildung 4-106: Forest Plots der Meta-Analyse für das SUE von besonderem Interesse „Lebertoxizität“ – Subgruppenmerkmal „Ferritin zu Baseline $</\geq 418$ ng/ml“ .....	597
Abbildung 4-107: Forest Plots der Meta-Analyse für das schwere UE von besonderem Interesse „Pulmonale Hypertonie“ – Subgruppenmerkmal „Alter“ .....	601
Abbildung 4-108: Forest Plots der Meta-Analyse für das schwere UE von besonderem Interesse „Pulmonale Hypertonie“ – Subgruppenmerkmal „C-reaktives Protein zu Baseline $\leq / > 0,6$ mg/dl“ .....	603

Abbildung 4-109: Forest Plots der Meta-Analyse für das UE von besonderem Interesse „Herzklappenerkrankung“ – Subgruppenmerkmal „Ethnizität“ .....	608
Abbildung 4-110: Forest Plots der Meta-Analyse für das UE von besonderem Interesse „Herzklappenerkrankung“ – Subgruppenmerkmal „TSAT zu Baseline $</\geq 35\%$ “ .....	610
Abbildung 4-111: Forest Plots der Meta-Analyse für das schwere UE von besonderem Interesse „Herzklappenerkrankung“ – Subgruppenmerkmal „Abstammung“ .....	613
Abbildung 4-112: Forest Plots der Meta-Analyse für das schwere UE von besonderem Interesse „Herzklappenerkrankung“ – Subgruppenmerkmal „Hb-Wert zu Baseline $</\geq 10,0\text{ g/dl}$ “ .....	615
Abbildung 4-113: Forest Plots der Meta-Analyse für das schwere UE von besonderem Interesse „Kongestives Herzversagen“ – Subgruppenmerkmal „Ferritin zu Baseline $</\geq 754\text{ ng/ml}$ “ .....	620
Abbildung 4-114: Forest Plots der Meta-Analyse für das SUE von besonderem Interesse „Kongestives Herzversagen“ – Subgruppenmerkmal „Ferritin zu Baseline $</\geq 754\text{ ng/ml}$ “ .....	622
Abbildung 4-115: Forest Plots der Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis definiert als Tod jeglicher Ursache, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall“ – Subgruppenmerkmal „Bluthochdruck“ .....	625
Abbildung 4-116: Forest Plots der Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis definiert als Tod jeglicher Ursache, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall“ – Subgruppenmerkmal „TSAT zu Baseline $</\geq 30\%$ “ .....	626
Abbildung 4-117: Forest Plots der Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum kardiovaskulären Tod, nicht-tödlichen Myokardinfarkt oder nicht-tödlichen Schlaganfall“ – Subgruppenmerkmal „Abstammung“ .....	631
Abbildung 4-118: Forest Plots der Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum kardiovaskulären Tod, nicht-tödlichen Myokardinfarkt oder nicht-tödlichen Schlaganfall“ – Subgruppenmerkmal „TSAT zu Baseline $</\geq 30\%$ “ .....	633
Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Kurve für die „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ in der Studie CI-0016 – Subgruppenmerkmal „C-reaktives Protein zu Baseline $\leq / > 0,6\text{ mg/dl}$ “ .....	636
Abbildung 4-120: Forest Plots der Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ – Subgruppenmerkmal „Bluthochdruck“ .....	637
Abbildung 4-121: Forest Plots der Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ – Subgruppenmerkmal „TSAT zu Baseline $</\geq 30\%$ “ .....	638
Abbildung 4-122: Kaplan-Meier-Kurve für die „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis“ in der Studie CI-0017 – Subgruppenmerkmal „Ferritin zu Baseline $</\geq 754\text{ ng/ml}$ “ .....	641
Abbildung 4-123: Forest Plots der Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis“ – Subgruppenmerkmal „Ziel-Hb-Wert“ .....	642

Abbildung 4-124: Forest Plots der Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis“ – Subgruppenmerkmal „Ferritin zu Baseline $</\geq$ 418 ng/ml“ .....	643
Abbildung 4-125: Forest Plots der Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis“ – Subgruppenmerkmal „Ferritin zu Baseline $</\geq$ 754 ng/ml“ .....	645
Abbildung 4-126: Kaplan-Meier-Kurve für die „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen“ in der Studie CI-0016 – Subgruppenmerkmal „C-reaktives Protein zu Baseline $\leq/ >$ 0,6 mg/dl“ .....	648
Abbildung 4-127: Forest Plots der Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen“ – Subgruppenmerkmal „TSAT zu Baseline $</\geq$ 30 %“ .....	649
Abbildung 4-128: Kaplan-Meier-Kurve für die „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis“ in der Studie CI-0017 – Subgruppenmerkmal „Abstammung“ .....	653
Abbildung 4-129: Kaplan-Meier-Kurve für die „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis“ in der Studie CI-0017 – Subgruppenmerkmal „Ziel-Hb-Wert“ .....	655
Abbildung 4-130: Kaplan-Meier-Kurve für die „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis“ in der Studie CI-0017 – Subgruppenmerkmal „Ferritin zu Baseline $</\geq$ 754 ng/ml“ .....	657
Abbildung 4-131: Forest Plots der Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis“ – Subgruppenmerkmal „Abstammung“ .....	658
Abbildung 4-132: Forest Plots der Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis“ – Subgruppenmerkmal „Ziel-Hb-Wert“ .....	660
Abbildung 4-133: Forest Plots der Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis“ – Subgruppenmerkmal „Ferritin zu Baseline $</\geq$ 754 ng/ml“ .....	661
Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Kurve für die „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen“ in der Studie CI-0016 – Subgruppenmerkmal „C-reaktives Protein zu Baseline $\leq/ >$ 0,6 mg/dl“ ..	664
Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Kurve für die „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen“ in der Studie CI-0017 – Subgruppenmerkmal „Abstammung“ .....	667
Abbildung 4-136: Forest Plots der Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen“ – Subgruppenmerkmal „TSAT zu Baseline $</\geq$ 30 %“ .....	668

Abbildung 4-137: Forest Plots der Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Myokardinfarkt“ – Subgruppenmerkmal „Abstammung“ .....	671
Abbildung 4-138: Forest Plots der Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Schlaganfall“ – Subgruppenmerkmal „Abstammung“ .....	674
Abbildung 4-139: Forest Plots der Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Schlaganfall“ – Subgruppenmerkmal „Bluthochdruck“ .....	676
Abbildung 4-140: Forest Plots der Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Schlaganfall“ – Subgruppenmerkmal „TSAT zu Baseline $< / \geq 30\%$ “ .....	677
Abbildung 4-141: Forest Plots der Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum Eintreten eines thromboembolischen Ereignisses“ – Subgruppenmerkmal „Ferritin zu Baseline $< / \geq 754$ ng/ml“ .....	684
Abbildung 4-142: Forest Plots der Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum Eintreten eines thromboembolischen Ereignisses“ – Subgruppenmerkmal „Ferritin zu Baseline $< / \geq 418$ ng/ml“ .....	685
Abbildung 4-143: Forest Plots der Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum Eintreten eines thromboembolischen Ereignisses“ – Subgruppenmerkmal „Ziel-Hb-Wert“	686
Abbildung 4-144: Forest Plots der Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum Eintreten eines thromboembolischen Ereignisses“ – Subgruppenmerkmal „Region“ .....	688
Abbildung 4-145: Forest Plots der Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Gefäßzugangsthrombose“ – Subgruppenmerkmal „Region“ .....	694
Abbildung 4-146: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Gefäßzugangsthrombose“ – Subgruppenmerkmal „Ferritin zu Baseline $< / \geq 418$ ng/ml“ ...	696
Abbildung 4-147: Forest Plots der Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Gefäßzugangsthrombose“ – Subgruppenmerkmal „Ferritin zu Baseline $< / \geq 754$ ng/ml“ ...	697
Abbildung 4-148: Forest Plots der Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Gefäßzugangsthrombose“ – Subgruppenmerkmal „Ziel-Hb-Wert“ .....	698
Abbildung 4-149: CONSORT-Flow-Chart zur Studie CI-0016. ....	799
Abbildung 4-150: CONSORT-Flow-Chart zur Studie CI-0017. ....	800



**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AESI	UE von besonderem Interesse ( <i>adverse events of special interest</i> )
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
ANCOVA	Kovarianzanalyse ( <i>analysis of covariance</i> )
ARDS	<i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>
AST	Aspartat-Aminotransferase
BMI	Body-Mass-Index
BNP	Natriuretisches Hirnpeptid ( <i>brain natriuretic peptide</i> )
CIF	Kumulative Inzidenzfunktion ( <i>cumulative incidence function</i> )
CK	Creatinkinase
CKD	Chronische Nierenerkrankung ( <i>chronic kidney disease</i> )
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID	<i>Coronavirus Disease 2019</i>
CT	Computertomographie
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CTR	<i>Clinical Trial Register</i>
DD	Dialysepflichtig ( <i>dialysis-dependent</i> )
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DME	Ausgewiesene medizinische Ereignisse ( <i>designated medical events</i> )
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPO	Erythropoetin
ESA	Erythropoese-stimulierende Agenzien
ESRD	<i>End Stage Renal Disease</i>
EU	Europäische Union
FAS	<i>Full Analysis Set</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate

Hb	Hämoglobin
HDL	<i>High-Density-Lipoprotein</i>
HIF	Hypoxie-induzierter Faktor
HIF-PHI	HIF-Prolylhydroxylase-Inhibitor
HR	Hazard Ratio
ICTRP	<i>International Clinical Trials Registry Platform Search Portal</i>
IPD	Individuelle Patientendaten ( <i>individual patient data</i> )
ITT	<i>Intention-to-treat</i>
IWRS	<i>Interactive Web Response System</i>
KI	Konfidenzintervall
LDL	<i>Low-Density-Lipoprotein</i>
LS	<i>Least squares</i>
LSM	LS-Mittelwert ( <i>least squares mean</i> )
LSMD	LS-Mittelwertsdifferenz ( <i>least squares mean difference</i> )
MACE	Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse ( <i>major adverse cardiovascular events</i> )
MAR	<i>Missing at random</i>
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	<i>Minimal important difference</i>
MMRM	<i>Mixed effect model repeat measurement</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	<i>Mixed treatment comparison</i>
NA	Nicht auswertbar
NDD	Nicht-dialysepflichtig ( <i>non-dialysis-dependent</i> )
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OR	Odds Ratio
PP	<i>Per Protocol</i>
PT	<i>Preferred Term</i> nach MedDRA
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie ( <i>randomized controlled trial</i> )
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung ( <i>standard deviation</i> )

SE	Standardfehler ( <i>standard error</i> )
SGOT	Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
SGPT	Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SmPC	Zusammenfassung der Produktmerkmale ( <i>summary of product characteristics</i> )
SMQs	<i>Standardised MedDRA Queries</i>
SOC	Systemorganklassen ( <i>System Organ Class</i> ) nach MedDRA
STE	Surrogate-Threshold-Effekt ( <i>surrogate threshold effects</i> )
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	Schwerwiegendes UE
TIBC	Gesamteisenbindungskapazität ( <i>total iron binding capacity</i> )
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
TSAT	Transferrinsättigung ( <i>transferrin saturation</i> )
UE	Unerwünschtes Ereignis
USA	Vereinigte Staaten von Amerika ( <i>United States of America</i> )
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor ( <i>vascular endothelial growth factor</i> )
WHO	<i>World Health Organization</i>
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

#### 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

##### **Fragestellung**

Im vorliegenden Nutzendossier wird das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Vadadustat (Vafseo®) zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung (CKD, *chronic kidney disease*), die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten, untersucht. Vadadustat ist im genannten Anwendungsgebiet seit dem 24.04.2023 von der *European Medicines Agency* (EMA) zugelassen [1].

Im betrachteten Anwendungsgebiet stellen die sogenannten Erythropoese-stimulierenden Agenzien (ESA) die zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) für Vadadustat dar. Somit kommen als zVT folgende Wirkstoffe infrage: Darbepoetin alfa oder Epoetin alfa oder Epoetin beta oder Epoetin theta oder Epoetin zeta oder Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta [2]. Im Rahmen des vorliegenden Dossiers wird der Zusatznutzen im Vergleich zu der zVT-Option Darbepoetin alfa abgeleitet.

Zur Beurteilung des Zusatznutzens von Vadadustat sollten patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit herangezogen werden, die in randomisierten kontrollierten Studien (*Randomized Controlled Trials*, RCT) erhoben wurden.

Zusammenfassend lautet die Fragestellung für die vorliegende Nutzenbewertung wie folgt:

*Welchen Zusatznutzen hat Vadadustat im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei der Behandlung der symptomatischen renalen Anämie bei Erwachsenen, die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten, hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit im Rahmen von randomisierten, kontrollierten klinischen Studien?*

##### **Datenquellen**

Zur Beantwortung der oben genannten Fragestellung wurden die beiden zulassungsbegründenden INNO<sub>2</sub>VATE-Studien CI-0016 und CI-0017 herangezogen. Diese wurden mittels einer systematischen Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane-Datenbank sowie über eine Suche in den Studienregistern Clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR) und International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal) identifiziert.

Bei den beiden INNO<sub>2</sub>VATE-Studien CI-0016 und CI-0017 handelt es sich um randomisierte, offene, sponsorverblindete, aktiv-kontrollierte, globale, multizentrische Phase-III-Studien, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Vadadustat gegenüber Darbepoetin alfa (nachfolgend: Darbepoetin) untersuchen. Nähere Angaben zum Studiendesign sind in Anhang 4-E gemäß *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT) dokumentiert.

Da die Studien die gleiche Fragestellung adressieren und eine ausreichende methodische und medizinische Vergleichbarkeit aufweisen, werden im vorliegenden Dossier neben den Ergebnissen der Einzelstudien ebenfalls die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung dargestellt. Dabei wurden, entsprechend den Vorgaben des G-BA, über die prädefinierten Kriterien hinaus *post hoc* definierte Auswertungen vorgenommen.

### Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die für die Auswahl der nutzenbewertungsrelevanten Studien herangezogenen Ein- und Ausschlusskriterien sind nachfolgend in Tabelle 4-1 dargestellt.

Tabelle 4-1: Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien für die Nutzenbewertung

Aspekt	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1 Patientenpopulation	E1 Erwachsene mit symptomatischer Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung (CKD, <i>chronic kidney disease</i> ), die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten	A1 Patientenpopulation nicht wie definiert
2 Intervention	E2 Eine einmal tägliche orale Gabe von Vadadustat in einer Dosierung zwischen 150 und 600 mg	A2 Intervention nicht wie definiert
3 Vergleichstherapie	E3 Ein ESA: Darbepoetin alfa oder Epoetin alfa oder Epoetin beta oder Epoetin theta oder Epoetin zeta oder Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta	A3 Vergleichstherapie nicht wie definiert
4 Endpunkte	E4 Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit	A4 Keine Erhebung von patientenrelevanten Endpunkten
5 Studientyp	E5 Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)	A5 Es handelt sich nicht um eine RCT
6 Behandlungsdauer	E6 $\geq 24$ Wochen	A6 $< 24$ Wochen
7 Ergebnisdarstellung	E7 Studienbericht, Vollpublikation oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregistern; Publikation in Deutsch oder Englisch	A7 Andere Publikationstypen, wie beispielsweise Reviews, Comments, Kongressabstracts bzw. keine Ergebnisse verfügbar; Publikation in anderer Sprache als Deutsch oder Englisch

CKD: chronische Nierenerkrankung (*chronic kidney disease*); ESA: Erythropoese-stimulierende Agenzien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

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

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die zwei INNO<sub>2</sub>VATE-Studien CI-0016 und CI-0017 sowie deren meta-analytische Zusammenfassung herangezogen. Bei den genannten Studien handelt es sich um randomisierte, offene, sponsorverblindete, aktiv-kontrollierte, globale, multizentrische Phase-III-Studien, in denen die Patienten<sup>1</sup> auf die Behandlungsgruppen Vadadustat und Darbepoetin randomisiert wurden. Beide Studien entsprechen gemäß § 5 Abs. 6 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) der Evidenzstufe Ib und besitzen daher den höchsten Evidenzgrad für randomisierte, klinische Studien. Im Zuge der meta-analytischen Zusammenfassung der Studien wurde keine bedeutsame Heterogenität festgestellt. Folglich entspricht die Meta-Analyse der beiden INNO<sub>2</sub>VATE-Studien CI-0016 und CI-0017 gemäß § 5 Abs. 6 AM-NutzenV dem Evidenzgrad Ia.

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studien- und Endpunktebene mittels der Bewertungsbögen in Anhang 4-F bewertet. Als Quellen wurden die jeweiligen Studienberichte sowie der gemeinsame MACE-Bericht herangezogen. Wie in Anhang 4-F und Abschnitt 4.3.1.2.2 detailliert dargestellt, wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als gering eingestuft. Die begründete Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Ebene der einzelnen Endpunkte ist in Anhang 4-F sowie in der Ergebnisdarstellung in Abschnitt 4.3.1.3 dokumentiert.

## Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt auf Grundlage der Ergebnisse der beiden offenen, randomisierten, kontrollierten INNO<sub>2</sub>VATE-Studien CI-0016 und CI-0017 sowie ihrer meta-analytischen Zusammenfassung. Im Rahmen der genannten Studien wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Vadadustat gegenüber Darbepoetin alfa (kurz: Darbepoetin) zur Behandlung der Anämie bei erwachsenen Dialysepatienten mit chronischer Nierenerkrankung (DD-CKD, *dialysis-dependent chronic kidney disease*) untersucht.

Während in Studie CI-0016 inzidente Dialysepatienten (Beginn der Dialyse innerhalb von 16 Wochen vor dem Screening) eingeschlossen wurden, wurden in Studie CI-0017 ausschließlich Patienten eingeschlossen, die eine chronische Erhaltungsdialyse seit mindestens 12 Wochen vor dem Screening erhielten.

Zum Nachweis der Anämie diente in der Studie CI-0016 ein mittlerer Hb-Wert zwischen 8,0 und 11,0 g/dl, in der Studie CI-0017 ein mittlerer Hb-Wert zwischen 8,0 und 11,0 g/dl in den USA und zwischen 9,0 und 12,0 g/dl außerhalb der USA. Darüber hinaus mussten andere mögliche Gründe für das Vorliegen der Anämie die CKD ausgeschlossen sein.

---

<sup>1</sup> Im nachfolgenden Text wird aus Gründen der sprachlichen Einfachheit und Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Dies dient allein der Vereinfachung und bezieht sich auf alle Geschlechter gleichermaßen. Unser Ziel ist es, alle Leserinnen und Leser anzusprechen, unabhängig von Geschlecht und Identität.

Die Patientenpopulationen der beiden betrachteten Studien unterschieden sich im Hinblick auf die Vortherapie mit einem ESA. Dabei war etwa die Hälfte der eingeschlossenen Patienten der Studie CI-0016 mit einem ESA vorbehandelt, da im Zuge dieser Studie keine Einschränkung bezüglich einer vorherigen ESA-Behandlung vorgenommen wurde. Demgegenüber war im Rahmen der Studie CI-0017 eine bestehende ESA-Therapie mit einer konstanten Dosis innerhalb der letzten 6 Wochen vor oder während des Screenings ein Einschlusskriterium.

Folglich entsprechen die in den Studien eingeschlossenen Patientenpopulationen dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Vadadustat. Obwohl Anämie-Symptome nicht als Einschlusskriterium formuliert waren, ist basierend auf den in den Einschlusskriterien formulierten geringen mittleren Hb-Werten vom Vorliegen einer symptomatischen Anämie bei der Mehrheit der Patienten auszugehen. Das Weiteren lässt die bei einem Großteil der Patienten beim Studieneinschluss bestehende ESA-Therapie auf das Vorliegen von Anämie-Symptomen rückschließen, da ESA gemäß Zulassung ausschließlich zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz eingesetzt werden [3-8]. Da im Rahmen der Subgruppenanalysen keine signifikante Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal „vorherige ESA-Behandlung“ (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.2) festgestellt wurde, werden die Gesamtpopulationen beider Studien für die Nutzenbewertung herangezogen.

Insgesamt wurden 652 Patienten in Studie CI-0016 sowie 3554 Patienten in Studie CI-0017 eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 auf eine Behandlung mit Vadadustat bzw. Darbepoetin randomisiert.

Vadadustat und Darbepoetin wurden in Prüfbüros in den USA gemäß der US-amerikanischen Produktinformation, in Prüfbüros außerhalb der USA gemäß der europäischen Zusammenfassung der Produktmerkmale (SmPC) angewendet. Die Ziel-Hb-Werte betragen 10,0 bis 11,0 g/dl in den USA und 10,0 bis 12,0 g/dl außerhalb der USA. Da die Ziel-Hb-Werte in den USA somit innerhalb der in Europa geltenden Zielwerte lagen, kann eine Untertherapie der US-amerikanischen Patienten ausgeschlossen werden. Zudem zeigten sich im Rahmen der durchgeführten Subgruppenanalysen keine relevanten Effektmodifikationen durch die Subgruppenmerkmale „Region“ und „Ziel-Hb-Wert“ (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.2).

Im Anschluss an die Randomisierung folgten in den Wochen 0 bis 52 die Korrektur- bzw. Umstellungs- und Erhaltungsphase in der Studie CI-0016 bzw. Umstellungs- und Erhaltungsphase in der Studie CI-0017. In diesem Zeitraum erfolgte in den Wochen 0 bis 23 die anfängliche Phase der Einnahme des Studienmedikamentes bzw. die Umstellung auf das Studienmedikament zur Aufrechterhaltung des Hb-Wertes. Darauf folgten in den Wochen 24 bis 36 der primäre und in den Wochen 40 bis 52 der sekundäre Wirksamkeitszeitraum, in denen der primäre sowie der wichtigste sekundäre Wirksamkeitsendpunkt erhoben wurden. Darüber hinaus wurde im Zeitraum ab Baseline bis Woche 52 der Anteil der Patienten erhoben, die keine Erythrozytentransfusion erhalten haben.

Ab Woche 52 schloss sich bis zum Ende der Behandlung ein langfristiger Beobachtungszeitraum an, in welchem die Studienmedikation zur Bewertung der langfristigen Sicherheit inklusive der Erhebung von MACE fortgeführt wurde. Schließlich folgte nach dem



Ende der Behandlung eine 4-wöchige Nachbeobachtungszeit zur Nachuntersuchung der Sicherheit, welche ebenfalls die Erhebung von MACE beinhaltet. Ebenfalls wurden Patienten, die das Studienmedikament absetzten, zur Bewertung von MACE bis zum Ende der Studie beobachtet.

Die im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellten Ergebnisse der beiden Einzelstudien sowie ihrer meta-analytischen Zusammenfassung demonstrieren eine vergleichbare Wirksamkeit von Vadadustat mit dem Therapiestandard ESA, hier vertreten durch Darbepoetin, in Kombination mit einem Beleg für einen geringen Zusatznutzen in der Nutzendimension Sicherheit.

Die Ergebnisse der untersuchten patientenrelevanten Endpunkte der beiden Einzelstudien CI-0016 und CI-0017 sowie der Meta-Analyse sind in Tabelle 4-2 dargestellt. Das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Vadadustat werden anhand der Ergebnisse der Meta-Analyse bestimmt.

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

Tabelle 4-2: Zusammenfassung des Behandlungseffektes von Vadadustat im Vergleich zu Darbepoetin für patientenrelevante Endpunkte in den Studien CI-0016, CI-0017 sowie der Meta-Analyse

Nutzendimension Endpunkt	Effektschätzer			Zusatznutzen	
	CI-0016	CI-0017	Meta-Analyse	Ausmaß	Wahrscheinlichkeit
<b>Mortalität</b>					
Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache	HR [95%-KI]: 0,78 [0,39; 1,56] p-Wert: 0,5115	HR [95%-KI]: 0,96 [0,82; 1,14] p-Wert: 0,5811	HR [95%-KI]: 0,95 [0,81; 1,12] p-Wert: 0,5482	Zusatznutzen nicht belegt	-
Zeit bis zum kardiovaskulären Tod	HR [95%-KI]: 1,10 [0,45; 2,67] p-Wert: 0,9527	HR [95%-KI]: 0,96 [0,76; 1,20] p-Wert: 0,6281	HR [95%-KI]: 0,96 [0,77; 1,20] p-Wert: 0,7525	Zusatznutzen nicht belegt	-
<b>Morbidität</b>					
Anteil der Patienten, die zwischen Baseline und Woche 52 keine Erythrozytentransfusion erhalten haben	RR [95%-KI]: 0,98 [0,92; 1,05] p-Wert: 0,6422	RR [95%-KI]: 1,00 [0,97; 1,03] p-Wert: 0,9331	RR [95%-KI]: 1,00 [0,97; 1,02] p-Wert: 0,9243	Zusatznutzen nicht belegt	-
<b>Sicherheit – Allgemeine Sicherheit<sup>1</sup></b>					
UE (Gesamtrate)	RR [95%-KI]: 0,97 [0,89; 1,06] p-Wert: 0,5511	RR [95%-KI]: 0,99 [0,96; 1,01] p-Wert: 0,2773	RR [95%-KI]: 0,99 [0,96; 1,01] p-Wert: 0,2297	Zusatznutzen nicht belegt	-
Schwere UE (Gesamtrate)	RR [95%-KI]: 0,97 [0,73; 1,29] p-Wert: 0,8207	RR [95%-KI]: 0,94 [0,87; 1,02] p-Wert: 0,1244	RR [95%-KI]: 0,94 [0,88; 1,02] p-Wert: 0,1235	Zusatznutzen nicht belegt	-

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

Nutzendimension Endpunkt	Effektschätzer			Zusatznutzen	
	CI-0016	CI-0017	Meta-Analyse	Ausmaß	Wahrscheinlichkeit
SUE (Gesamtrate)	RR [95%-KI]: 0,87 [0,71; 1,05] p-Wert: 0,1507	RR [95%-KI]: 0,94 [0,89; 0,99] p-Wert: <b>0,0287</b>	RR [95%-KI]: 0,93 [0,89; 0,99] p-Wert: <b>0,0127</b>	Geringer Zusatznutzen	Beleg
Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE	RR [95%-KI]: 2,60 [0,50; 13,60] p-Wert: 0,2422	RR [95%-KI]: 4,50 [2,79; 7,26] p-Wert: < <b>0,0001</b>	RR [95%-KI]: 4,31 [2,72; 6,83] p-Wert: < <b>0,0001</b>	Schadenspotenzial	Anhaltspunkt
<b>Sicherheit – UE von besonderem Interesse<sup>2</sup></b>					
Überempfindlichkeit	RR [95%-KI]: 0,58 [0,26; 1,29] p-Wert: 0,1747	RR [95%-KI]: 0,94 [0,75; 1,17] p-Wert: 0,5768	RR [95%-KI]: 0,91 [0,73; 1,12] p-Wert: 0,3695	Zusatznutzen nicht belegt	-
Hyperkaliämie	RR [95%-KI]: 0,80 [0,33; 1,92] p-Wert: 0,6127	RR [95%-KI]: 0,80 [0,66; 0,98] p-Wert: <b>0,0288</b>	RR [95%-KI]: 0,80 [0,66; 0,97] p-Wert: <b>0,0252</b>	Geringer Zusatznutzen	Beleg
Verschlechterung der Hypertonie	RR [95%-KI]: 1,21 [0,82; 1,79] p-Wert: 0,3478	RR [95%-KI]: 0,80 [0,70; 0,93] p-Wert: <b>0,0027</b>	RR [95%-KI]: 0,84 [0,74; 0,96] p-Wert: <b>0,0132</b>	Geringer Zusatznutzen	Beleg
Lebertoxizität	RR [95%-KI]: 0,76 [0,33; 1,76] p-Wert: 0,5279	RR [95%-KI]: 0,97 [0,76; 1,23] p-Wert: 0,7842	RR [95%-KI]: 0,95 [0,76; 1,19] p-Wert: 0,6625	Zusatznutzen nicht belegt	-

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

<i>Nutzendimension</i> Endpunkt	Effektschätzer			Zusatznutzen	
	CI-0016	CI-0017	Meta-Analyse	Ausmaß	Wahrscheinlichkeit
Pulmonale Hypertonie	RR [95%-KI]: 0,35 [0,02; 6,65] p-Wert: 0,4635	RR [95%-KI]: 0,90 [0,62; 1,31] p-Wert: 0,5842	RR [95%-KI]: 0,89 [0,61; 1,29] p-Wert: 0,5282	Zusatznutzen nicht belegt	-
Herzklappenerkrankung	RR [95%-KI]: 0,40 [0,08; 2,02] p-Wert: 0,2505	RR [95%-KI]: 0,88 [0,59; 1,30] p-Wert: 0,5170	RR [95%-KI]: 0,84 [0,57; 1,23] p-Wert: 0,3730	Zusatznutzen nicht belegt	-
Erkrankung der Nebenniere	Es traten keine UE von besonderem Interesse zu „Erkrankung der Nebenniere“ ein.	RR [95%-KI]: 0,99 [0,14; 7,13] p-Wert: 0,9910	-	Zusatznutzen nicht belegt	-
Malignität	RR [95%-KI]: 0,39 [0,07; 2,12] p-Wert: 0,2566	RR [95%-KI]: 0,74 [0,51; 1,08] p-Wert: 0,1181	RR [95%-KI]: 0,72 [0,50; 1,04] p-Wert: 0,0788	Zusatznutzen nicht belegt	-
Kongestives Herzversagen	RR [95%-KI]: 1,21 [0,55; 2,69] p-Wert: 0,6370	RR [95%-KI]: 0,85 [0,71; 1,03] p-Wert: 0,1044	RR [95%-KI]: 0,87 [0,72; 1,05] p-Wert: 0,1425	Zusatznutzen nicht belegt	-
Netzhautbezogene UE	RR [95%-KI]: 0,78 [0,18; 3,38] p-Wert: 0,7426	RR [95%-KI]: 1,04 [0,63; 1,73] p-Wert: 0,8694	RR [95%-KI]: 1,01 [0,63; 1,63] p-Wert: 0,9614	Zusatznutzen nicht belegt	-

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

Nutzendimension Endpunkt	Effektschätzer			Zusatznutzen	
	CI-0016	CI-0017	Meta-Analyse	Ausmaß	Wahrscheinlichkeit
<i>Sicherheit - Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)</i>					
Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis definiert als Tod jeglicher Ursache, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall	HR [95%-KI]: 0,97 [0,54; 1,76]  p-Wert: 0,9950	HR [95%-KI]: 0,96 [0,83; 1,12]  p-Wert: 0,4748	HR [95%-KI]: 0,96 [0,83; 1,11]  p-Wert: 0,6039	Zusatznutzen nicht belegt	-
Zeit bis zum kardiovaskulären Tod, nicht-tödlichen Myokardinfarkt oder nicht-tödlichen Schlaganfall	HR [95%-KI]: 1,36 [0,67; 2,77]  p-Wert: 0,5210	HR [95%-KI]: 0,94 [0,78; 1,13]  p-Wert: 0,3875	HR [95%-KI]: 0,96 [0,80; 1,15]  p-Wert: 0,6646	Zusatznutzen nicht belegt	-
Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	HR [95%-KI]: 1,13 [0,66; 1,93]  p-Wert: 0,5872	HR [95%-KI]: 0,94 [0,82; 1,08]  p-Wert: 0,3008	HR [95%-KI]: 0,95 [0,83; 1,09]  p-Wert: 0,4943	Zusatznutzen nicht belegt	-
Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis	HR [95%-KI]: 0,96 [0,60; 1,53]  p-Wert: 0,8564	HR [95%-KI]: 1,00 [0,89; 1,14]  p-Wert: 0,7992	HR [95%-KI]: 1,00 [0,89; 1,13]  p-Wert: 0,9950	Zusatznutzen nicht belegt	-
Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen	HR [95%-KI]: 1,04 [0,62; 1,74]  p-Wert: 0,8875	HR [95%-KI]: 0,96 [0,83; 1,10]  p-Wert: 0,3720	HR [95%-KI]: 0,96 [0,84; 1,10]  p-Wert: 0,5546	Zusatznutzen nicht belegt	-

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

Nutzendimension Endpunkt	Effektschätzer			Zusatznutzen	
	CI-0016	CI-0017	Meta-Analyse	Ausmaß	Wahrscheinlichkeit
Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis	HR [95%-KI]: 0,90 [0,54; 1,49] p-Wert: 0,6625	HR [95%-KI]: 1,03 [0,90; 1,17] p-Wert: 0,9028	HR [95%-KI]: 1,02 [0,90; 1,16] p-Wert: 0,7603	Zusatznutzen nicht belegt	-
Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen	HR [95%-KI]: 0,88 [0,49; 1,57] p-Wert: 0,6638	HR [95%-KI]: 0,97 [0,83; 1,12] p-Wert: 0,4855	HR [95%-KI]: 0,96 [0,83; 1,11] p-Wert: 0,5789	Zusatznutzen nicht belegt	-
Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Myokardinfarkt	HR [95%-KI]: 1,54 [0,34; 6,88] p-Wert: 0,3966	HR [95%-KI]: 0,94 [0,69; 1,28] p-Wert: 0,5640	HR [95%-KI]: 0,96 [0,71; 1,30] p-Wert: 0,8008	Zusatznutzen nicht belegt	-
Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Schlaganfall	HR [95%-KI]: 1,68 [0,31; 9,22] p-Wert: 0,6385	HR [95%-KI]: 0,72 [0,44; 1,18] p-Wert: 0,1561	HR [95%-KI]: 0,77 [0,48; 1,23] p-Wert: 0,2753	Zusatznutzen nicht belegt	-
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	HR [95%-KI]: 1,78 [0,73; 4,37] p-Wert: 0,2468	HR [95%-KI]: 0,93 [0,67; 1,27] p-Wert: 0,5173	HR [95%-KI]: 1,00 [0,74; 1,34] p-Wert: 0,9765	Zusatznutzen nicht belegt	-
Zeit bis zum Eintreten eines thromboembolischen Ereignisses	HR [95%-KI]: 0,60 [0,23; 1,53] p-Wert: 0,2364	HR [95%-KI]: 1,25 [1,00; 1,58] p-Wert: 0,0792	HR [95%-KI]: 1,20 [0,96; 1,50] p-Wert: 0,1052	Zusatznutzen nicht belegt	-

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

Nutzendimension Endpunkt	Effektschätzer			Zusatznutzen	
	CI-0016	CI-0017	Meta-Analyse	Ausmaß	Wahrscheinlichkeit
Zeit bis zur ersten arteriellen Thrombose	Es traten keine arteriellen Thrombosen auf.	HR [95%-KI]: 1,96 [0,54; 7,17]  p-Wert: 0,3563	-	Zusatznutzen nicht belegt	-
Zeit bis zur ersten tiefen Venenthrombose	HR [95%-KI]: NA [NA; NA]  p-Wert: 0,1001	HR [95%-KI]: 0,89 [0,45; 1,78]  p-Wert: 0,7400	HR [95%-KI]: 0,89 [0,45; 1,78] <sup>3</sup>  p-Wert: 0,7448	Zusatznutzen nicht belegt	-
Zeit bis zur ersten Lungenembolie	HR [95%-KI]: NA [NA; NA]  p-Wert: 0,3253	HR [95%-KI]: 0,66 [0,21; 2,10]  p-Wert: 0,4151	HR [95%-KI]: 0,66 [0,21; 2,10] <sup>3</sup>  p-Wert: 0,4863	Zusatznutzen nicht belegt	-
Zeit bis zur ersten Gefäßzugangsthrombose	HR [95%-KI]: 0,88 [0,34; 2,30]  p-Wert: 0,7353	HR [95%-KI]: 1,30 [1,01; 1,67]  p-Wert: 0,0517	HR [95%-KI]: 1,27 [0,99; 1,62]  p-Wert: 0,0559	Zusatznutzen nicht belegt	-
<p>1) Auf eine Darstellung der UE, schweren UE und SUE auf Ebene der SOC und PT wird an dieser Stelle verzichtet. Die jeweiligen Ergebnisse sind in den Abschnitten 4.3.1.3.1.3.1.2 und 4.3.1.3.1.3.2.2 dargestellt.</p> <p>2) Unabhängig vom Schweregrad.</p> <p>3) Gewichtung der Studie CI-0017 zu 100 %.</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NA: nicht auswertbar; RR: Relatives Risiko; SUE: schwerwiegende UE; UE: unerwünschte Ereignisse</p>					

### Mortalität

In der Nutzendimension Mortalität zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Somit ist der Zusatznutzen nicht belegt.

### Morbidität

In der Nutzendimension Morbidität wurde der patientenrelevante Endpunkt „Anteil der Patienten, die zwischen Baseline und Woche 52 keine Erythrozytentransfusion erhalten haben“ untersucht. Erythrozytentransfusionen sollen im vorliegenden Anwendungsgebiet so weit wie möglich vermieden werden, um die mit einer Transfusion einhergehenden Risiken wie Transfusionsreaktionen und transfusionsassoziierte Infektionen zu reduzieren. Außerdem sollen bei Patienten, die für eine Organtransplantation in Frage kommen, Erythrozytentransfusionen möglichst vermieden werden, um das Risiko einer Allosensibilisierung zu minimieren [9]. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im oben genannten Endpunkt.

Den primären Endpunkt und wichtigsten sekundären Wirksamkeitsendpunkt stellten in beiden Studien die „Änderung des mittleren Hb-Wertes von Baseline zum primären Wirksamkeitszeitraum (Woche 24 bis 36)“ bzw. „Änderung des mittleren Hb-Wertes von Baseline zum sekundären Wirksamkeitszeitraum (Woche 40 bis 52)“ dar. Diese reflektieren die Hb-Wert-Korrektur, welche das zentrale Behandlungsziel im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellt [9, 10]. Da der G-BA im Zuge der Beratungsanforderung 2018-B-239 eine fehlende Patientenrelevanz festgestellt hatte, wurden die genannten Endpunkte im vorliegenden Dossier lediglich ergänzend dargestellt [2]. Die Nichtunterlegenheit von Vadadustat im Hinblick auf die Hb-Wert-Korrektur wurde im Rahmen der Zulassung durch die EMA bestätigt [11].

Basierend auf den Ergebnissen der Wirksamkeitsendpunkte zur Transfusionsfreiheit und Hb-Wert-Korrektur, besteht in der Gesamtschau eine **vergleichbare Wirksamkeit** von Vadadustat und dem aktuellen Therapiestandard ESA.

### Sicherheit

Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede in Bezug auf die Gesamtraten der UE sowie der schweren UE.

Im Hinblick auf die Abbrüche der Studienmedikation aufgrund von UE zeigt sich in der Studie CI-0017 sowie in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Darbepoetin. Darüber hinaus sollte bei der Bewertung das hohe Verzerrungspotenzial auf Ebene des betrachteten Endpunktes beachtet werden. Basierend auf dem offenen Studiendesign ist davon auszugehen, dass die Wahrnehmung von UE und die Entscheidung über einen Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE durch das Wissen des jeweiligen Patienten bzw. Prüfarztes über die Behandlungszuteilung möglicherweise beeinflusst wurde. So ging im Rahmen der Zulassung von Vadadustat ebenfalls die EMA davon aus, dass der Behandlungsunterschied auf das offene Studiendesign zurückgeführt werden kann [11]. Basierend auf den häufigsten Gründen für einen Abbruch der Medikation mit Vadadustat,



vermutete die EMA im Rahmen der Zulassung, dass die Patienten es vorgezogen haben könnten, auf ein Produkt umzusteigen, dessen Wirkung und Dosierung bereits bekannt war [11].

Die Verzerrung könnte weiterhin dadurch verstärkt werden, dass mehr als ein Viertel der Patienten im Darbepoetin-Arm bereits vor Studienbeginn Darbepoetin erhielt. Somit war ein nicht unerheblicher Teil der Patienten bereits mit der Darbepoetin-Behandlung vertraut und tolerierte diese, wodurch die Wahrscheinlichkeit des Abbruchs der Studienmedikation bei diesen Patienten potenziell geringer war. Für eine Verzerrung des Behandlungseffektes in Bezug auf den betrachteten Endpunkt spricht zudem, dass sich die höhere Rate der Abbrüche der Studienmedikation aufgrund von UE nicht in einer höheren Gesamtrate der UE widerspiegeln. Somit wird insgesamt betrachtet das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Abbrüche der Studienmedikation aufgrund von UE“ als sehr hoch bewertet. Folglich wird die Beleglage als Anhaltspunkt eingestuft.

Im Endpunkt „SUE (Gesamtrate)“, welcher von hoher Patientenrelevanz ist, zeigt sich in der Studie CI-0017 (RR [95%-KI]: 0,94 [0,89; 0,99],  $p = 0,0287$ ) sowie in der meta-analytischen Zusammenfassung der Studien CI-0016 und CI-0017 (RR [95%-KI]: 0,93 [0,89; 0,99],  $p = 0,0127$ ) ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Vadadustat. In der Studie CI-0016 besteht zwar ein numerischer Vorteil, jedoch ist dieser statistisch nicht signifikant.

Im Gegensatz zum Endpunkt „Abbrüche der Studienmedikation aufgrund von UE“ wird das Verzerrungspotenzial für SUE als niedrig eingestuft. Anders als bei den Abbrüchen der Studienmedikation aufgrund von UE werden SUE nicht subjektiv, sondern objektiv anhand prädefiniertes Kriterien erhoben. Infolgedessen ist nicht davon auszugehen, dass die Einordnung von SUE durch das Wissen des Endpunkterhebers über die Behandlungszuteilung beeinflusst wurde. Ebenfalls wurden keine weiteren Aspekte identifiziert, die zu einer Verzerrung hätten führen können. Demnach wird von einem geringen Verzerrungspotenzial und somit einer hohen Ergebnissicherheit in Bezug auf die Gesamtraten der SUE ausgegangen. Infolgedessen wird ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen für den vorliegenden Endpunkt abgeleitet.

Darüber hinaus zeigt sich für SUE auf Ebene der SOC ein signifikanter Vorteil für Vadadustat im SOC „Herzerkrankungen“ in der Studie CI-0017 (RR [95%-KI]: 0,84 [0,73; 0,96],  $p = 0,0149$ ) sowie in der Meta-Analyse (RR [95%-KI]: 0,85 [0,74; 0,97],  $p = 0,0154$ ). Obwohl im Rahmen der Betrachtung MACE-bezogener Endpunkte keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede nachgewiesen wurden, bietet dieses Ergebnis einen ersten Hinweis auf eine Verbesserung der kardiovaskulären Sicherheit unter Vadadustat im Vergleich zu Darbepoetin.

Weiterhin wird eine Verbesserung der kardiovaskulären Sicherheit durch signifikante Vorteile von Vadadustat gegenüber Darbepoetin in den unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse „Hyperkaliämie“ und „Verschlechterung der Hypertonie“ verdeutlicht. Da die Erfassung der UE von besonderem Interesse mittels eines gezielten Fragebogens erfolgte, die

Ergebnisse anschließend medizinisch überprüft wurden und somit eine objektive Beurteilung der Ereignisse sichergestellt war, wird das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte als gering und die Ergebnissicherheit folglich als hoch eingestuft.

Basierend auf den Ergebnissen der genannten Sicherheitsendpunkte wird für die Nutzendimension Sicherheit ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen** abgeleitet.

### **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

Die Ergebnisse der im vorliegenden Nutzendossier dargestellten INNO<sub>2</sub>VATE-Studien CI-0016 und CI-0017 sowie ihrer meta-analytischen Zusammenfassung belegen die vergleichbare Wirksamkeit sowie die verbesserte Sicherheit von Vadadustat im Vergleich zu Darbepoetin für die Behandlung von symptomatischer Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung (CKD, *chronic kidney disease*) bei Erwachsenen, die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten.

Eine renale Anämie ist durch eine verminderte Produktion von Erythrozyten (Erythropoese) charakterisiert. Sie wird hauptsächlich durch eine verminderte Synthese von Erythropoetin (EPO) durch die erkrankte Niere sowie eine verringerte Eisenverfügbarkeit verursacht [12, 13].

Durch die Gabe von Erythropoese-stimulierende Agenzien (ESA), wie beispielsweise Darbepoetin, wird dem Organismus exogenes EPO hinzugefügt und somit der Mangel an endogenem EPO ausgeglichen. Neben der verminderten Synthese von EPO ist bei Patienten mit CKD jedoch häufig ebenfalls ein funktioneller Eisenmangel zu beobachten [14]. Dieser kann weder durch die Gabe von ESA noch durch eine zusätzliche Eisensubstitution ausgeglichen werden. Infolgedessen stellt ein funktioneller Eisenmangel die Hauptursache für ESA-Hyporesponsivität dar [15].

Der HIF-Prolylhydroxylase-Inhibitor (HIF-PHI) Vadadustat steigert hingegen sowohl die Synthese von EPO und wirkt gleichzeitig dem funktionellen Eisenmangel entgegen, da es bereits an einem früheren Zeitpunkt in die Erythropoese eingreift [16]. Vadadustat inhibiert die Prolylhydroxylase (PH), was die Stabilisierung des Transkriptionsfaktors Hypoxie-indizierter Faktor (HIF) und somit eine verstärkte Expression von Genen zur Folge hat, welche neben einer erhöhten endogenen EPO-Synthese auch eine erhöhte Eisenverfügbarkeit vermitteln. Die beschriebene Steigerung der Eisenverfügbarkeit durch Vadadustat wurde ebenfalls in den beiden INNO<sub>2</sub>VATE-Studien CI-0016 und CI-0017 erfolgreich nachgewiesen. Dabei wurde gezeigt, dass unter der Behandlung mit Vadadustat die Konzentration von Heparin und des Eisenspeicherproteins Ferritin im Serum sank, während der Eisengehalt und die Eisenbindungskapazität des Blutes zunahm [17].

Durch die erhöhte Verfügbarkeit von EPO und Eisen soll die Korrektur des Hb-Wertes und somit das primäre Behandlungsziel im vorliegenden Anwendungsgebiet erreicht werden. Diese wurde im Rahmen der beiden INNO<sub>2</sub>VATE-Studien CI-0016 und CI-0017 anhand des primären und wichtigsten sekundären Endpunktes untersucht. Da der G-BA im Zuge der Beratungsanforderung 2018-B-239 die fehlende Patientenrelevanz festgestellt hatte, wurden

die genannten Endpunkte im vorliegenden Dossier lediglich ergänzend dargestellt [2]. Dabei zeigen sich keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Zudem wurde die Nichtunterlegenheit von Vadadustat im Hinblick auf Hb-Wert-Korrektur im Rahmen der Zulassung durch die EMA bestätigt [11].

Darüber hinaus wurde in den Studien CI-0016 und CI-0017 die langfristige Freiheit von Erythrozytentransfusionen untersucht, welche vom G-BA als patientenrelevant eingestuft wurde [2]. Dabei wurde ebenfalls kein Unterschied zwischen Vadadustat und Darbepoetin behandelten Patienten festgestellt.

Folglich besteht in der Gesamtschau eine **vergleichbare Wirksamkeit** von Vadadustat und dem Therapiestandard ESA.

Im Hinblick auf die Sicherheit von Vadadustat zeigt sich zwar ein signifikanter Vorteil für Darbepoetin in Bezug auf die Abbrüche der Studienmedikation aufgrund von UE, jedoch ist die Ergebnissicherheit aufgrund des sehr hohen Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene nur gering. Infolgedessen wird das abgeleitete Schadenpotenzial als geringfügig erachtet.

Demgegenüber steht ein signifikanter Vorteil für Vadadustat bei der Gesamtrate der SUE, welche von hoher Patientenrelevanz ist und nur ein geringes Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene aufweist. Somit ist die Ergebnissicherheit für die Gesamtrate der SUE, anders als für die Abbrüche der Studienmedikation aufgrund von UE, als hoch einzustufen. Folglich besteht im Hinblick auf die Gesamtrate der SUE ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen.

Darüber hinaus bestehen signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten von Vadadustat in den beiden UE von besonderem Interesse „Hyperkaliämie“ und „Verschlechterung der Hypertonie“. Dabei ist ebenfalls von einem geringen Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene und somit einer hohen Ergebnissicherheit auszugehen. Folglich liegt im Hinblick auf die beiden genannten UE von besonderem Interesse ebenfalls ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen vor. Die signifikanten Vorteile in den UE von besonderem Interesse „Hyperkaliämie“ und „Verschlechterung der Hypertonie“ deuteten gemeinsam mit dem oben genannten signifikanten Vorteil für Vadadustat im SOC „Herzkrankungen“ im Rahmen der SUE auf eine langfristige Verringerung der kardiovaskulären Risiken im Vergleich zum Therapiestandard ESA hin.

Folglich besteht insgesamt in der Nutzendimension **Sicherheit ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen**.

Unter Berücksichtigung der Nichtunterlegenheit in Bezug auf die Wirksamkeit in Kombination mit dem vorliegenden Beleg für einen geringen Zusatznutzen für die Sicherheit liegt in der Gesamtschau für Vadadustat (Vafseo®) zur Behandlung der symptomatischen Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung (CKD, *chronic kidney disease*) bei Erwachsenen, die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten, ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen** vor.

## 4.2 Methodik

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

### 4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Vadadustat (Vafseo®) ist seit dem 24.04.2023 von der EMA zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung (CKD, *chronic kidney disease*), die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten [1]. Im Folgenden werden die einzelnen Komponenten der für die vorliegende Nutzenbewertung zugrundeliegenden Fragestellung erläutert:

#### **Patientenpopulation**

Das zugelassene Anwendungsgebiet von Vadadustat umfasst erwachsene Patienten mit symptomatischer Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung (CKD, *chronic kidney disease*), die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten [1].

#### **Intervention**

Die zu untersuchende Intervention ist gemäß den Angaben der Fachinformation eine einmal tägliche orale Einnahme von Vadadustat in einer Dosierung zwischen 150 und 600 mg. Dabei

erfolgt die Dosis-Titration entsprechend dem in der Fachinformation angegebenen Titrationsschema in Abhängigkeit vom Hämoglobin-(Hb-)Spiegel des Patienten [1].

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)**

Im vorliegenden Anwendungsgebiet stellen die sogenannten Erythropoese-stimulierenden Agenzien (ESA) die zVT für Vadadustat dar (vgl. hierzu Modul 3, Abschnitt 3.1.2). Somit kommen als zVT folgende Wirkstoffe infrage: Darbepoetin alfa oder Epoetin alfa oder Epoetin beta oder Epoetin theta oder Epoetin zeta oder Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta.

### **Endpunkte**

Zur Beurteilung des Zusatznutzens von Vadadustat sollten patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit herangezogen werden.

In der Kategorie Morbidität sind in der vorliegenden Indikation insbesondere Symptome der Anämie und die langfristige Vermeidung von Blut- bzw. Erythrozytentransfusionen als patientenrelevante Endpunkte zu betrachten [2].

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität sollte möglichst sowohl mittels eines generischen Fragebogens, als auch mittels eines krankheitsspezifischen Fragebogens untersucht werden [2].

In der Kategorie Sicherheit sind unerwünschte Ereignisse (UE), schwere UE und schwerwiegende UE (SUE), Abbrüche der Studienmedikation aufgrund von UE sowie Todesfälle aufgrund von UE für die Bewertung des Zusatznutzens heranzuziehen. Darüber hinaus spielt die Bewertung schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse (MACE, *major adverse cardiovascular events*) aufgrund der bekannten kardiovaskulären Risiken bei der Behandlung mit dem derzeitigen Therapiestandard ESA eine wesentliche Rolle bei der Bewertung der Sicherheit von Vadadustat.

### **Studientyp**

Randomisierte kontrollierte Studien (*Randomized Controlled Trials*, RCT) stellen die bestmögliche Evidenzgrundlage für die Nutzenbewertung eines Arzneimittels dar. Infolgedessen werden, sofern vorhanden, ausschließlich RCT für die Nutzenbewertung von Vadadustat berücksichtigt.

Insgesamt betrachtet lautet die Fragestellung für die vorliegende Nutzenbewertung damit wie folgt:

***Welchen Zusatznutzen hat Vadadustat im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei der Behandlung der symptomatischen renalen Anämie bei Erwachsenen, die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten, hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit im Rahmen von randomisierten, kontrollierten klinischen Studien?***

#### 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Im Folgenden wurden zur Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung Ein- und Ausschlusskriterien hinsichtlich der Patientenpopulation, der Intervention, der Vergleichstherapie, der erhobenen Endpunkte und des Studientyps definiert und in Tabelle 4-3 dargestellt.

Tabelle 4-3: Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien für die Nutzenbewertung

Aspekt	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1 Patientenpopulation	E1 Erwachsene mit symptomatischer Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung (CKD, <i>chronic kidney disease</i> ), die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten	A1 Patientenpopulation nicht wie definiert
2 Intervention	E2 Eine einmal tägliche orale Gabe von Vadadustat in einer Dosierung zwischen 150 und 600 mg	A2 Intervention nicht wie definiert
3 Vergleichstherapie	E3 Ein ESA: Darbepoetin alfa oder Epoetin alfa oder Epoetin beta oder Epoetin theta oder Epoetin zeta oder Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta	A3 Vergleichstherapie nicht wie definiert
4 Endpunkte	E4 Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit	A4 Keine Erhebung von patientenrelevanten Endpunkten

Aspekt	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
5 Studientyp	E5 Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)	A5 Es handelt sich nicht um eine RCT
6 Behandlungsdauer	E6 $\geq 24$ Wochen	A6 $< 24$ Wochen
7 Ergebnisdarstellung	E7 Studienbericht, Vollpublikation oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregistern; Publikation in Deutsch oder Englisch	A7 Andere Publikationstypen, wie beispielsweise Reviews, Comments, Kongressabstracts bzw. keine Ergebnisse verfügbar; Publikation in anderer Sprache als Deutsch oder Englisch
CKD: chronische Nierenerkrankung ( <i>chronic kidney disease</i> ); ESA: Erythropoese-stimulierende Agenzien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie ( <i>randomized controlled trial</i> )		

## Erläuterung der Ein- und Ausschlusskriterien

### ***Patientenpopulation (E1/A1)***

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Vadadustat sind ausschließlich Studien heranzuziehen, deren Patientenpopulation dem zugelassenen Anwendungsgebiet entspricht. Vadadustat wurde am 24.04.2023 von der EMA zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung (CKD, *chronic kidney disease*), die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten [1]. Daraus resultierend ergeben sich die in Tabelle 4-3 genannten Kriterien hinsichtlich der Patientenpopulation.

### ***Intervention (E2/A2)***

Es sind ausschließlich Studien einzuschließen, in denen Vadadustat entsprechend den Angaben in der Fachinformation angewendet und dosiert wurde [1].

### ***Vergleichstherapie (E3/A3)***

Es sollen nur diejenigen Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden, in denen der Komparator der in Modul 3 (Abschnitt 3.1.1) benannten zVT entspricht und gemäß den Angaben in der jeweiligen Fachinformation angewendet und dosiert wurde.

### ***Endpunkte (E4/A4)***

Es sind ausschließlich Studien heranzuziehen, in deren Rahmen mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder Sicherheit erfasst wurde.

### ***Studientyp (E5/A5)***

Da für die Bewertung des Zusatznutzens die bestverfügbare klinische Evidenz heranzuziehen ist, sollten, falls vorliegend, ausschließlich RCT in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden.

**Behandlungsdauer (E6/A6)**

Bei der betrachteten Indikation handelt es sich um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf. Um in diesem Zusammenhang relevante Behandlungseffekte nachweisen zu können, sollten nur Studien mit einer Behandlungsdauer von mindestens 24 Wochen für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden.

**Ergebnisdarstellung (E7/A7)**

Um eine adäquate Bewertung und Einordnung der Ergebnisse sicherzustellen, sollten entsprechend den Angaben der Verfahrensordnung des G-BA ausschließlich Publikationen eingeschlossen werden, welche die Kriterien des CONSORT-Statements mehrheitlich erfüllen [18].

**4.2.3 Informationsbeschaffung**

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

**4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers**

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

**4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche**

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

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



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

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

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

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

Zur Identifizierung der relevanten Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von Vadadustat gegenüber der zVT, wurde am 02.04.2024 eine bibliographische Literaturrecherche entsprechend der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung und den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien durchgeführt. Dabei wurden die Datenbanken MEDLINE, EMBASE sowie die Cochrane Library jeweils separat auf der Suchoberfläche Ovid durchsucht. Die Suchstrategie wurde jeweils an die durchsuchte Datenbank angepasst und in Anhang 4-A detailliert dokumentiert. Für die Datenbanken MEDLINE und EMBASE wurde zur Selektion von RCTs der validierte Wong-Filter genutzt [19].

#### **4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), [EU Clinical Trials Register \(EU-CTR\)](http://www.clinicaltrialsregister.eu), [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), [International Clinical Trials Registry Platform Search Portal \(ICTRP Search Portal\)](http://www.ictcp.org), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

Für [Clinical Data](http://www.clinicaldata.ema.europa.eu) (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Vadadustat in den Studienregistern [Clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), [EU Clinical Trials Register](http://www.clinicaltrialsregister.eu) (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)) und [International Clinical Trials Registry Platform Search Portal](http://www.ictcp.org) (ICTRP Search Portal) wurde am 02.04.2024 gemäß der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung und den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien durchgeführt. Für die Suche wurde der Wirkstoffname sowie entsprechende Synonyme verwendet, wobei die Suchstrategie für das jeweilige Studienregister angepasst und in Anhang 4-B dokumentiert wurde. Die ausgeschlossenen Studien sowie die entsprechenden Ausschlussgründe wurden in Anhang 4-D dokumentiert.

Zur Sicherstellung der Vollständigkeit der Ergebnisdarstellung der identifizierten relevanten Studien, wurde im Clinical Data Suchportal der EMA (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie im Arzneimittel-Informationssystem AMIce (ehemals AMIS) nach ergänzenden Einträgen und Ergebnisberichten zu den mittels bibliographischer Literaturrecherche und Recherche in Studienregistern identifizierten relevanten Studien gesucht. Für die Suche wurden verschiedene Synonyme des Wirkstoffs und die Studienidentifikationsnummern verwendet.

#### 4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen<sup>2</sup>. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

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

*Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

---

<sup>2</sup> Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

Die Internetseite des G-BA wurde am 02.04.2024 über das allgemeine Suchfeld nach ergänzenden, für die Nutzenbewertung von Vadadustat relevanten Daten zu den zuvor als relevant identifizierten Studien durchsucht. Dabei wurden zur Identifizierung relevanter Einträge die Schlagworte „Vadadustat“, „Vafseo“ sowie „INNO2VATE“, die gemeinsame Studienbezeichnung der relevanten Studien CI-0016 und CI-0017, verwendet.

#### 4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Die Selektion relevanter Studien aus den Ergebnissen der bibliographischen Literaturrecherche und der Suche in Studienregistern erfolgte in mehreren Schritten.

Die Selektion wurde unabhängig von zwei Personen durchgeführt. Im Fall einer abweichenden Beurteilung der Relevanz eines Treffers, erfolgte eine Diskussion bis zur Konsensfindung. Konnte kein Konsens erreicht werden, wurde eine dritte Person in die Diskussion einbezogen.

Es wurden folgende Schritte zur Selektion relevanter Treffer durchgeführt: nach dem Ausschluss von Dubletten wurden die in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien zur Identifizierung relevanter Treffer angewandt. Dabei wurden zunächst die Titel und Abstracts der Treffer gesichtet. Eindeutig irrelevante Treffer wurden direkt ausgeschlossen. Im Folgenden wurden die Volltexte der verbleibenden Treffer herangezogen, um sie hinsichtlich der definierten Kriterien zu überprüfen. Eine Liste der ausgeschlossenen Volltexte befindet sich in Anhang 4-C.

#### 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

##### A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

#### B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Die in die Nutzenbewertung eingeschlossenen, relevanten randomisierten Studien CI-0016 und CI-0017 wurden anhand der zur Verfügung stehenden Informationen (Studienprotokolle und -berichte) hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet. Das Verzerrungspotenzial wurde dabei entsprechend der oben genannten Methodik sowohl auf Studienebene als auch separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt bewertet.

#### **Verzerrungspotential auf Studienebene**

Die Bewertung des endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzials als „hoch“ oder „niedrig“ erfolgte anhand der folgenden Komponenten:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Patienten sowie der behandelnden Person
- Ergebnissteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Das Verzerrungspotential wurde als „niedrig“ eingestuft, wenn eine relevante Verzerrung mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte. Hingegen wurde von einer relevanten Verzerrung ausgegangen, wenn davon auszugehen war, dass eine Behebung der verzerrenden Aspekte die Ergebnisse in ihrer Grundaussage ändern würden.

### **Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**

Im Anschluss an die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene, erfolgte eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Ebene aller patientenrelevanten Endpunkte in „hoch“ und „niedrig“. Dabei wurden die folgenden Aspekte geprüft:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des *Intention-to-treat* (ITT)-Prinzips
- Ergebnissteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Waren keine Anhaltspunkte für eine relevante Verzerrung gegeben, so erfolgte eine Einstufung des Verzerrungspotenzials für den jeweilig betrachteten Endpunkt als „niedrig“. Dagegen war eine relevante Verzerrung gegeben, wenn verzerrende Aspekte identifiziert wurden, deren Behebung die Ergebnisse in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine detaillierte Bewertung der Verzerrungspotenziale auf Studien- und Endpunktebene ist in Anhang 4-F dargestellt.

## **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)<sup>3</sup>. Die

<sup>3</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>4</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>5</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien erfolgt ausführlich in Abschnitt 4.3.1 sowie in Anhang 4-E. Es werden ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien für die Nutzenbewertung von Vadamustat herangezogen. Somit erfolgt die Darstellung der eingeschlossenen Studien basierend auf den Anforderungen des CONSORT-Statements 2010 (Items 2b bis 14). Die Inhalte des CONSORT-Statements umfassen Angaben zur Methodik (Studienhypothesen, Ein- und Ausschlusskriterien, Interventionen, Endpunkte, Gruppenzuteilung, Verblindung und statistische Methodik) sowie zum Patientenfluss in Form von CONSORT-Flow-Charts (Abbildung 4-149 und Abbildung 4-150).

#### **4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien**

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

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

---

<sup>4</sup> 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.

<sup>5</sup> 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.

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

Für die vorliegende Nutzenbewertung stehen die INNO<sub>2</sub>VATE-Studien CI-0016 (NCT02865850) und CI-0017 (NCT02892149) als relevante RCTs für einen direkten Vergleich von Vadadustat mit der zVT zur Verfügung. Diese stellten ebenfalls die pivotalen Studien im Rahmen der Zulassung dar.

#### **4.2.5.2.1 Patientencharakteristika**

Die Patienten im Anwendungsgebiet von Vadadustat sind Erwachsene mit symptomatischer Anämie infolge einer chronischen Nierenerkrankung (CKD, *chronic kidney disease*), die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten [1]. In den für die Nutzenbewertung relevanten Studien wurden die folgenden Patientencharakteristika zu Studienbeginn erhoben.

##### **Demographische Charakteristika**

- Alter und Altersgruppe
- Geschlecht
- Ethnizität
- Abstammung
- Region
- Land
- Körpergröße
- Gewicht
- Body-Mass-Index (BMI)

##### **Krankheitsspezifische Charakteristika**

- Hb-Wert und Hb-Kategorie (< oder ≥ 9,5 g/dl bzw. 10 g/dl) zu Baseline
- Verwendetes ESA und ESA-Dosierung bei Baseline
- Erfolgte Transfusionen innerhalb der 4-wöchigen Screening Periode
- Eisenstoffwechsel (Serumeisen, Hepcidin, Ferritin, Transferrinsättigung [TSAT] und Gesamteisenbindungskapazität [TIBC])
- Vorhergehende intravenöse Eisen-Substitutionstherapie
- Verwendete Eisen-Dosierung bei Baseline getrennt nach oraler und intravenöser Gabe



- Jahre seit der CKD-Diagnose und seit Beginn der chronischen Dialyse
- Ätiologie der CKD
- Vorgeschichte eines Diabetes mellitus
- Vorgeschichte kardiovaskulärer Erkrankungen im Allgemeinen sowie einer Herzinsuffizienz im Speziellen
- *New York Heart Association* (NYHA)-Herzinsuffizienzklasse bei Baseline
- Systolischer / diastolischer Blutdruck und Herzfrequenz bei Baseline
- Raucherstatus
- Lipidstatus
- Serumglukose
- C-reaktives Protein
- Vorgeschichte einer Netzhauterkrankung

#### **4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte**

Nachfolgend werden die Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität der für die Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte beschrieben.

Als patientenrelevanter therapeutischer Effekt wird gemäß AM-NutzenV § 2 Absatz 3 Satz 1 eine Verbesserung des Gesundheitszustandes, eine Verkürzung der Krankheitsdauer, eine Verlängerung des Überlebens, eine Verringerung von Nebenwirkungen oder eine Verbesserung der Lebensqualität eingestuft [20].

Die in den relevanten Studien erhobenen und entsprechend der oben genannten Definition patientenrelevanten Endpunkte werden in Tabelle 4-4 gelistet und für die Nutzenbewertung herangezogen. Weitere patientenrelevante Endpunkte wurden im Rahmen der eingeschlossenen Studien nicht erhoben und werden somit nicht näher betrachtet. Die Ergebnisse der Einzelstudien sowie der entsprechenden Meta-Analyse werden im Folgenden in Abschnitt 4.3.1 dargestellt.

Tabelle 4-4: Übersicht über patientenrelevante Endpunkte der INNO<sub>2</sub>VATE-Studien CI-0016 und CI-0017.

<b>Nutzendimension</b>
<b>Endpunkt</b>
<b>Mortalität</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache</li> <li>• Zeit bis zum kardiovaskulären Tod</li> </ul>
<b>Morbidität</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten, die zwischen Baseline und Woche 52 keine Erythrozytentransfusion erhalten haben</li> </ul>
<b>Sicherheit</b>
<p><i>Unerwünschte Ereignisse (UE)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtraten: UE, schwere UE, SUE, Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE</li> <li>• Differenzierung nach <i>System Organ Class (SOC)</i> und <i>Preferred Term (PT)</i> gemäß MedDRA: UE, schwere UE, SUE, Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE</li> </ul> <p><i>UE von besonderem Interesse:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Überempfindlichkeit</li> <li>• Hyperkaliämie</li> <li>• Verschlechterung der Hypertonie</li> <li>• Lebertoxizität</li> <li>• Pulmonale Hypertonie</li> <li>• Herzklappenerkrankung</li> <li>• Erkrankung der Nebenniere</li> <li>• Malignität</li> <li>• Kongestives Herzversagen</li> <li>• Netzhautbezogene UE</li> </ul> <p><i>Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE; major adverse cardiovascular events)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis, definiert als Tod jeglicher Ursache, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall</li> <li>• Zeit bis zum kardiovaskulären Tod, nicht-tödlichen Myokardinfarkt oder nicht-tödlichen Schlaganfall (alternative MACE-Definition)</li> <li>• Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz</li> <li>• Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis</li> <li>• Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangstombosen</li> <li>• Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis</li> <li>• Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangstombosen</li> <li>• Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Myokardinfarkt</li> <li>• Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Schlaganfall</li> </ul>

- Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz
- Zeit bis zum Eintreten eines thromboembolischen Ereignisses
- Zeit bis zur ersten arteriellen Thrombose
- Zeit bis zur ersten tiefen Venenthrombose
- Zeit bis zur ersten Lungenembolie
- Zeit bis zur ersten Gefäßzugangsthrombose

MACE: schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (*major adverse cardiovascular events*); PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class*; SUE: schwerwiegende UE; UE: unerwünschte Ereignisse

Zusätzlich werden im Dossier im Hinblick auf die Beurteilung der Wirksamkeit von Vadadustat die Ergebnisse zur Änderung des mittleren Hb-Wertes von Baseline zum primären und sekundären Wirksamkeitszeitraum (primärer und wichtigster sekundärer Endpunkt) dargestellt.

#### 4.2.5.2.2.1 Mortalität

##### *Patientenrelevanz*

Da die Reduktion der Gesamtmortalität und des kardiovaskulären Todes zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens führen, sind diese gemäß AM-NutzenV § 2 Abs. 3 als patientenrelevante Endpunkte einzustufen [20].

Im Rahmen der vorliegenden Indikation wird die Mortalitätsrate sowohl durch die schwerwiegende Grunderkrankung der CKD im Endstadium als auch durch Nebenwirkungen der medikamentösen Behandlung der renalen Anämie beeinflusst. Während die Mortalität aufgrund der Grunderkrankung der CKD im Endstadium sowohl auf kardiovaskulären als auch renalen Todesursachen basieren kann, spielen in Bezug auf die Behandlung der renalen Anämie insbesondere kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse und somit auch die kardiovaskuläre Mortalität eine entscheidende Rolle [10, 21].

##### *Validität und Operationalisierung*

Um sicherzustellen, dass alle Endpunkte auf verblindeter Basis und einheitlich nach denselben Kriterien bewertet wurden, wurde ein unabhängiges Endpunktbewertungskomitee eingesetzt. Die Gesamtmortalität wurde als Zeit von der Randomisierung bis zum bestätigten Tod jeglicher Ursache erhoben. Das Endpunktbewertungskomitee entschied anhand des zugrundeliegenden Krankheitsprozesses, ob die Todesursache als kardiovaskulär, nicht-kardiovaskulär oder unbekannt einzustufen war.

Der kardiovaskuläre Tod umfasst Todesfälle, die in folgende Kategorien fallen:

- Tödlicher Myokardinfarkt
- Tödliches Herzversagen
- Tödlicher Schlaganfall
- Tödliche Lungenembolie

- Plötzlicher Tod (unerwartetes Eintreten des Todes bei einer ansonsten stabilen Person)
- Vermuteter plötzlicher Tod (unerwartetes Eintreten des Todes bei einer ansonsten stabilen Person, die zuletzt 24 Stunden zuvor lebend gesehen wurde, mit Umständen, die auf einen plötzlichen Tod hindeuten)
- Todesfälle im Zusammenhang mit kardiovaskulären Eingriffen (Tod, der während eines kardiovaskulären Eingriffs oder infolge von Komplikationen im Zusammenhang mit einem kardiovaskulären Eingriff, in der Regel innerhalb von 14 Tagen, eingetreten ist)
- Anderer kardiovaskulärer Tod (Tod infolge einer spezifisch dokumentierten kardiovaskulären Ursache, die nicht in der obigen Liste aufgeführt ist)
- Vermuteter kardiovaskulärer Tod (Tod, der wahrscheinlich auf eine kardiovaskuläre Ursache zurückzuführen ist und bei dem die verfügbaren klinischen Daten nicht ausreichen, um eine spezifischere Todesursache zu nennen)

Wenn eine eindeutige und dokumentierte nicht-kardiovaskuläre Ursache als primäre Ursache festgestellt werden konnte, wurde das Ereignis als nicht-kardiovaskulär eingestuft. Todesfälle, bei denen keine ausreichenden Daten zur Verfügung standen, um eine fundierte Unterscheidung zwischen kardiovaskulären und nicht-kardiovaskulären Todesursachen durchführen zu können, wurden als Tod unbekannter Ursache klassifiziert.

Da die Unterscheidung der Todesursache in nicht-kardiovaskulär und unbekannt jedoch keinen weiteren Erkenntnisgewinn für die Bewertung des Zusatznutzens in der Kategorie Mortalität bietet, werden im Rahmen des vorliegenden Dossiers ausschließlich der Tod jeglicher Ursache sowie der kardiovaskuläre Tod dargestellt.

#### **4.2.5.2.2 Morbidität**

##### **Erythrozytentransfusionsfreiheit**

###### ***Patientenrelevanz***

Der Transfer von Erythrozyten durch Transfusionen ist mit erheblichen Risiken verbunden [9, 22]. Eine Überladung mit Eisen durch die Transfusion (sekundäre Eisenüberladung) kann schwerwiegende Nebenwirkungen, wie beispielsweise eine weitere Nierenschädigung, zur Folge haben. Darüber hinaus bestehen Risiken zur Infektionsübertragung und zur Bildung von Alloantikörpern gegen Blutgruppenantigene [23]. Letzteres muss insbesondere bei Patienten, die für eine Transplantation in Frage kommen berücksichtigt werden, da die Alloimmunisierung zur Abstoßung der Spenderniere führen kann [9, 10, 23].

Aufgrund der erheblichen Risiken von Erythrozytentransfusionen, ist die Vermeidung von Transfusionen unbedingt anzustreben. Infolgedessen ist der Erhalt von Erythrozytentransfusionen bzw. die langfristige Transfusionsfreiheit als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen.

### ***Validität und Operationalisierung***

Erythrozytentransfusionen waren, neben einer ESA-*Rescue*-Therapie, in beiden Studienarmen im Rahmen einer *Rescue*-Therapie erlaubt. Um die Sicherheit der Patienten zu gewährleisten und den Einsatz der *Rescue*-Therapie zu standardisieren, wurden entsprechende Leitlinien bereitgestellt.

Bei der Entscheidung, ob ein Patient transfundiert werden soll, richteten sich die Prüfärzte nach den Transfusionsrichtlinien der jeweiligen Einrichtung. Im Allgemeinen sollte bei einem akuten oder schweren Blutverlust eine Erythrozytentransfusion verabreicht werden, wenn dies klinisch angezeigt war. In weniger schwerwiegenden Fällen, in denen jedoch eine Verschlechterung der Anämie oder mäßige bis schwere Symptome der Anämie auftreten konnten, waren Erythrozytentransfusionen nach Ermessen des Prüfärztes zulässig, wenn dieser sie als medizinisch notwendig erachtete. Die Gründe für eine Erythrozytentransfusion wurden im entsprechenden Prüfbogen festgehalten (z. B. Verschlechterung der Anämie aufgrund der CKD, Blutverlust, Operationen etc.).

#### **4.2.5.2.2.3 Sicherheit**

##### **Unerwünschte Ereignisse**

###### ***Patientenrelevanz***

Die Erfassung von UE ermöglicht die Identifizierung möglicher Nebenwirkungen und somit die Beurteilung der Sicherheit des betrachteten Arzneimittels. UE werden gemäß Kapitel 5 § 3 VerfO des G-BA als patientenrelevant eingestuft [18]. Folglich werden diese für die Nutzenbewertung von Vadadustat herangezogen.

### ***Validität und Operationalisierung***

Ein UE ist jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das während des im Studienprotokoll festgelegten Beobachtungszeitraums auftritt. In den eingeschlossenen Studien wurden UE somit ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis des Studienmedikaments bis 4 Wochen nach dem Ende des Behandlungszeitraums erfasst.

Das Ereignis musste nicht zwangsläufig in einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung stehen. Ein UE umfasste medizinische Zustände, Anzeichen und Symptome, die zuvor nicht bei dem jeweiligen Patienten beobachtet wurden und die während des Beobachtungszeitraums auftraten. Dies schloss ebenfalls Anzeichen und Symptome im Zusammenhang mit der bestehenden Grunderkrankung ein, sofern diese vor dem Beobachtungszeitraum nicht vorhanden waren.

Zu den medizinischen Ereignissen, die der Definition eines UE entsprachen, gehörten demnach:

- Alle UE, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation vermutet wurde oder nicht

- Alle UE, die auf eine Überdosierung, einen Medikationsfehler, Missbrauch, Entzug, Überempfindlichkeit oder Toxizität zurückzuführen waren
- Erkrankungen, die offensichtlich nicht mit der Studienmedikation in Zusammenhang standen, einschließlich der Verschlimmerung einer bereits bestehenden Erkrankung
- Verletzungen oder Unfälle: Wenn bekannt war, dass ein medizinischer Zustand die Verletzung oder den Unfall verursacht hatte (z. B. ein Sturz als Folge von Schwindel), wurden der medizinische Zustand (Schwindel) und der Unfall (Sturz) als zwei separate UE gemeldet.

Diagnostische und therapeutische nicht-invasive und invasive Verfahren, wie z. B. chirurgische Eingriffe, wurden nicht als UE gemeldet. Der medizinische Zustand, aufgrund dessen das Verfahren durchgeführt wurde, wurde jedoch gemeldet, sofern er der Definition eines UE entsprach. Ausgenommen waren bereits geplante therapeutische Eingriffe, die nicht mit einem neuen medizinischen Zustand oder der Verschlechterung eines bestehenden Zustandes verbunden waren.

Laborbefunde wurden vom Prüfarzt überprüft, wobei dieser nach eigenem Ermessen entschied, ob Laborwerte, die außerhalb des zulässigen Bereichs lagen, klinisch signifikant waren. Ergebnisse, die als klinisch signifikant eingestuft wurden, wurden entweder separat oder als Teil einer Beschreibung eines symptomatischen UE als UE gemeldet. Zudem wurde jeder abnormale Laborwert als UE gemeldet, der eine Behandlung oder weitere diagnostische Untersuchungen erforderlich machte und / oder zum Abbruch der Studie führte.

Erkrankungen, die bereits vor Beginn des Berichtszeitraum vorlagen und auf dem Anamnesebogen vermerkt worden sind, wurden nicht als UE gemeldet, es sei denn, es trat eine Verschlechterung der Erkrankung im Berichtszeitraum ein.

Da der primäre Endpunkt der Studie die Hb-Antwort bewertete, wurde eine Verschlechterung der Anämie als Teil dieses Wirksamkeitsendpunktes erfasst. Infolgedessen sollte eine Verschlechterung der Anämie nicht als UE betrachtet werden, es sei denn, die Verschlechterung der Anämie war auf eine andere Ursache als die CKD des Patienten zurückzuführen.

Auf Basis des betrachteten Anwendungsgebietes wurde erwartet, dass einige der Patienten im Verlauf der Studie eine Nierentransplantation erhalten würden, wobei diese nicht als UE erfasst werden sollte.

Anomalien von Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST) und Gesamtserumbilirubin sollten innerhalb von 24 Stunden nach Bekanntwerden als SUE an den klinischen Monitor gemeldet werden, wenn die Erhöhung der ALT- oder AST-Werte mehr als das 3-fache der oberen Normgrenze betrug, mit oder ohne Erhöhung des Gesamtserumbilirubins um mehr als das 2-fache der oberen Normgrenze. Zudem sollten bei einer Erhöhung der ALT- oder AST-Werte um mehr als das 3-fache der oberen Normgrenze ohne eine Erhöhung des Gesamtserumbilirubins um mehr als das 2-fache der oberen Normgrenze eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung erfolgen. Die Behandlung

sollte erst wieder aufgenommen werden, sobald die Anomalien zurückgegangen oder stabil waren.

### Schwerwiegende UE (SUE)

UE sollten als SUE) klassifiziert werden, wenn eines der folgenden genannten Kriterien erfüllt war:

- Das UE resultierte im Tod des Patienten.
- Das UE wurde als lebensbedrohlich eingestuft.
- Das UE führte zu einer Hospitalisierung oder der Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung: Eine Hospitalisierung war definiert als eine Einweisung über Nacht mit einer Beobachtungszeit von mindestens 24 Stunden. Ein vor Beginn der Studie geplanter Krankenhausaufenthalt wegen einer bereits bestehenden Erkrankung, die sich während des Meldezeitraums nicht verschlimmert hat, galt nicht als SUE.
- Das UE führte zu einer dauerhaften oder bedeutenden Behinderung, definiert als eine erhebliche Beeinträchtigung der Fähigkeit einer Person, normale Lebensfunktionen auszuführen.
- Das UE führte zu einer kongenitalen Anomalie bzw. einem Geburtsfehler.
- Das UE wurde als medizinisch bedeutsames Ereignis betrachtet, das die oben genannten Kriterien nicht erfüllte, das aber den Patienten gefährden konnte oder einen medizinischen oder chirurgischen Eingriff erforderlich machte, um eines der in dieser Definition aufgeführten Kriterien zu verhindern.

Zusätzlich zu den oben genannten Kriterien wurden zum Zweck der INNO<sub>2</sub>VATE-Studien auch die folgenden Situationen als schwerwiegend eingestuft:

- Malignitäten: Neu diagnostizierte maligne Erkrankungen oder ein Wiederauftreten von malignen Erkrankungen wurden als SUE mit dem Schweregradkriterium „medizinisch bedeutsam“ gemeldet, wenn keine anderen Schweregradkriterien erfüllt waren. Wenn bei einem Patienten während der Studie ein Basalzellkarzinom der Haut, ein Plattenepithelzellkarzinom der Haut oder ein Zervixkarzinom *in situ* auftrat oder sich diese Ereignisse gegenüber Baseline verschlimmerten, entschied der Prüfarzt, ob das Ereignis als UE oder SUE gemeldet wurde.
- Ausgewiesene medizinische Ereignisse (DME, *designated medical events*): Der Sponsor führte eine Liste mit ausgewiesenen medizinischen Ereignissen, welche immer als SUE zu klassifizieren waren. Wenn ein Ereignis aus der DME-Liste als UE gemeldet wurde, wurden vom Prüfarzt zusätzliche Informationen zu diesem Ereignis angefordert (z. B. eine Bestätigung über den Schweregrad und die Kausalität).

Als schwerwiegend galt auch jedes andere Ereignis, das der Prüfarzt oder Sponsor als schwerwiegend einstufte. Bei bestehenden Zweifeln, ob es sich um ein UE oder SUE handelte, war das Ereignis als SUE einzustufen.

#### Einteilung von UE nach Schweregrad

Alle dokumentierten UE wurden zudem vom Prüfarzt den Kategorien mild, moderat und schwer zugewiesen. Dabei wurden folgende Richtlinien zur Beschreibung des Schweregrades des UE verwendet:

- Mildes UE: Beeinträchtigt die üblichen Funktionen des Patienten nicht.
- Moderates UE: Beeinträchtigt die üblichen Funktionen des Patienten in einem begrenzten Maß.
- Schweres UE: Beeinträchtigt die üblichen Funktionen des Patienten erheblich.

Dabei ist zu beachten, dass schwere UE nicht gleichbedeutend mit SUE sind. So können beispielsweise Kopfschmerzen schwer sein, während sie jedoch nicht als schwerwiegend eingestuft werden, es sei denn, sie erfüllen eines der oben aufgeführten Kriterien.

#### Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE

Neben den genannten Zielkriterien wurden in den eingeschlossenen Studien Therapieabbrüche aufgrund von UE erfasst.

#### **UE von besonderem Interesse**

Zudem wurden die folgenden prädefinierten UE von besonderem Interesse erfasst, welche zuvor anhand von nicht-klinischen Befunden, möglichen Klasseneffekten anderer HIF-PHI und der laufenden Sicherheitsüberwachung identifiziert worden sind:

- Potenzielle Risiken: Verschlechterung Hypertonie, Überempfindlichkeit, Hyperkaliämie
- Ereignisse von besonderem Interesse: Lebertoxizität, pulmonale Hypertonie, Herzklappenerkrankung und Erkrankung der Nebenniere
- Zu überwachende Ereignisse: kongestives Herzversagen, Malignität und netzhautbezogene UE

Alle Ereignisse innerhalb der Kategorie der UE von besonderem Interesse wurden mittels eines gezielt entwickelten Fragebogens erfasst. Die entsprechend erfassten Ereignisse wurden anschließend medizinisch überprüft, um sicherzustellen, ob es sich tatsächlich um Ereignisse von besonderem Interesse handelte.



**Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE; *major adverse cardiovascular events*)*****Patientenrelevanz***

Da die Behandlung mit ESA, welche den derzeitigen Therapiestandard im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellt, mit Bedenken hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit verbunden ist [10, 24, 25], kommt der Bewertung schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse (MACE, *major adverse cardiovascular events*) eine tragende Rolle bei der Beurteilung der Sicherheit von Vadadustat im Rahmen der relevanten Studien zu.

Die im primären Sicherheitsendpunkt MACE abgebildeten sowie weitere kardiovaskuläre Ereignisse wurden bereits in früheren Verfahren vom G-BA zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Diese Ereignisse umfassen neben dem im Abschnitt Mortalität bereits thematisierten Tod jeglicher Ursache bzw. kardiovaskulären Tod, den nicht-tödlichen Myokardinfarkt, den nicht-tödlichen Schlaganfall, die Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz sowie thromboembolische Ereignisse.

Der primäre Sicherheitsendpunkt MACE, definiert als Tod jeglicher Ursache, nicht-tödlicher Myokardinfarkt und nicht-tödlicher Schlaganfall wurde beispielsweise im Nutzenbewertungsverfahren D-873 als patientenrelevanter Endpunkt in der Kategorie Sicherheit anerkannt [26]. Die alternative MACE-Definition, welche sich aus den Einzelkomponenten kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt und nicht-tödlicher Schlaganfall zusammensetzt, wurde ebenfalls in einer Reihe von Nutzenbewertungsverfahren, wie beispielsweise Verfahren D-207 und D-409, als patientenrelevant angesehen [27, 28]. Alle schwerwiegenden unerwünschten kardiovaskulären Ereignisse wurden durch ein unabhängiges, verblindetes Endpunktbewertungskomitee bewertet. Dieses setzte sich aus unabhängigen Experten mit entsprechender Erfahrung und Ausbildung zur Beurteilung der Endpunkte zusammen.

Im Rahmen der INNO<sub>2</sub>VATE-Studien wurden zudem erweiterte MACE-Definitionen als kombinierte Endpunkte untersucht, wobei neben MACE, definiert als Tod jeglicher Ursache, nicht-tödlicher Myokardinfarkt und nicht-tödlicher Schlaganfall, zusätzlich die Ereignisse Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und / oder thromboembolische Ereignisse einbezogen wurden.

Da eine Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz aus einer derart starken Verschlechterung der kardialen Symptome resultiert, dass der Patient eine stationäre Behandlung benötigt, stellt dieses Ereignis einen schwerwiegenden und patientenrelevanten Endpunkt dar. Infolgedessen wurde der Endpunkt beispielsweise auch im Nutzenbewertungsverfahren D-906 für die Bewertung herangezogen [29].

Thromboembolische Ereignisse, welche ebenfalls zu den bekannten Nebenwirkungen von ESA zählen [3, 4, 30, 31], wurden beispielsweise im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens D-895 als patientenrelevant anerkannt [32].

Somit werden die genannten kardiovaskulären Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung von Vadadustat in der Endpunktkategorie Sicherheit herangezogen.

### ***Validität und Operationalisierung***

Der primäre Sicherheitsendpunkt MACE und seine Zielereignisse wurden als Zeit von dem Erhalt der ersten Dosis des Studienmedikaments zum ersten, vom klinischen Endpunktbewertungskomitee bestätigten schwerwiegenden unerwünschten kardiovaskulären Ereignis erhoben. Dabei beinhaltete der kombinierte Endpunkt die folgenden Ereignisse:

- Tod jeglicher Ursache oder
- nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder
- nicht-tödlicher Schlaganfall

Zudem wurde eine alternative MACE-Definition verwendet, welche die folgenden Einzelkomponenten beinhaltete:

- Kardiovaskulärer Tod oder
- nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder
- nicht-tödlicher Schlaganfall

Im Rahmen der relevanten Studien wurden zudem erweiterte MACE-Definitionen als kombinierte Endpunkte untersucht, wobei neben MACE, definiert als Tod jeglicher Ursache, nicht-tödlicher Myokardinfarkt und nicht-tödlicher Schlaganfall, zusätzlich die Ereignisse Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und / oder thromboembolische Ereignisse einbezogen wurden.

Tod jeglicher Ursache und der kardiovaskuläre Tod wurden wie in Abschnitt 4.2.5.2.2.1 beschrieben definiert.

### **Myokardinfarkt**

In Bezug auf die Feststellung eines Myokardinfarktes wurde eine Unterscheidung zwischen einem spontanen Myokardinfarkt und einem verfahrensbezogenen bzw. einem Koronararterien-Bypass-transplantationsbedingten Myokardinfarkt unterschieden.

Der spontane Myokardinfarkt war dabei definiert durch eine Erhöhung kardialer Biomarker gemeinsam mit einer neuen ischämischen Elektrokardiogramm- (EKG-)Veränderung oder mit einem klinischen Bild, das auf einen akuten Myokardinfarkt hindeutet (z. B. Schmerzen, Atemnot, Druckgefühl). Kardiale Biomarker galten dabei als erhöht, wenn Troponin das 2-fache der oberen Normgrenze überschritt. Wenn keine Troponin-Werte verfügbar waren, wurde die Überschreitung des 2-fachen der oberen Normgrenze der Creatinkinase-MB (CK-MB) herangezogen.

Voraussetzung für die Diagnose eines prozedurassoziierten Myokardinfarkts war zum einen ein Anstieg der kardialen Biomarker Troponin oder CK-MB auf mehr als das 5-fache der oberen Normgrenze innerhalb von 48 Stunden nach dem Eingriff. Dies galt unter der Annahme, dass die kardialen Biomarker bei Baseline unter der oberen Normgrenze lagen. Zum anderen mussten entweder Symptome vorliegen, die auf einen Myokardinfarkt hindeuten oder eine neue ischämische EKG-Veränderung oder ein Verschluss oder reduzierte Durchlässigkeit einer Koronararterie oder ein bildgebender Nachweis eines neuen Verlustes von vitalem Myokard oder einer neuen regionalen Wandbewegungsstörung. Falls keine Daten zu kardialen Biomarkern verfügbar waren, war das Vorliegen neuer pathologischer Q-Wellen, die bei der Entlassung persistierten, oder ein Nachweis einer neuen Wandbewegungsstörung für die Feststellung eines verfahrensbezogenen Myokardinfarktes ausreichend.

Ein Myokardinfarkt, welcher durch eine Koronararterien-Bypass-Transplantation bedingt war, wurde festgestellt, wenn die kardialen Biomarker Troponin oder CK-MB über dem 10-fachen der oberen Normgrenze lagen. Dies galt unter der Annahme, dass die kardialen Biomarker bei Baseline unter der oberen Normgrenze lagen. Darüber hinaus mussten entweder neue pathologische Q-Wellen oder ein Linksschenkelblock oder ein Gefäßverschluss oder bildgebende Hinweise auf einen Verlust von nativem Myokard vorliegen.

### Schlaganfall

Ein Schlaganfall wurde diagnostiziert, wenn:

- ein neues fokales neurologisches Defizit zentralen Ursprungs auftrat und für mindestens 24 Stunden andauerte (Ausnahme: Versterben des Patienten innerhalb von 24 Stunden), mit oder ohne Bestätigung durch ein bildgebendes Verfahren oder
- ein neues fokales neurologisches Defizit zentralen Ursprungs auftrat und für weniger als 24 Stunden andauerte in Kombination mit einem entsprechenden bildgebenden Nachweis eines zerebralen Infarktes oder einer intrakraniellen Blutung oder
- ein neues fokales neurologisches Defizit zentralen Ursprungs auftrat und für weniger als 24 Stunden andauerte in Kombination mit einer Behandlung in Form einer Thrombolysetherapie oder einer gezielten perkutanen Intervention oder
- eine nicht-fokale Enzephalopathie mit einer Dauer von über 24 Stunden in Kombination mit einem bildgebenden Nachweis eines zerebralen Infarktes oder einer Hirnblutung, die eine Erklärung für den klinischen Zustand des Patienten bietet.

Die Ischämie der Netzhautarterie war in der Definition des Schlaganfalls enthalten.

Um die Definition eines Schlaganfalls zu erfüllen, musste das Defizit neu sein, plötzlich auftreten und nicht auf eine wahrscheinlichere, alternative Ursache, wie beispielsweise einen Tumor oder ein Trauma, zurückzuführen sein.

### Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz

Eine Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz galt als gegeben, wenn es zu einer Einweisung in eine Akutversorgungseinrichtung kam, die einen Krankenhausaufenthalt über Nacht erforderte und die auf einer Exazerbation einer Herzinsuffizienz begründet war, welche folgende Kriterien hinsichtlich der Symptome und der Behandlung erfüllte.

Im Hinblick auf die Symptome bzw. Anzeichen der Herzinsuffizienz musste zum einen mindestens eines der folgenden Symptome einer Herzinsuffizienz vorliegen:

- Zunehmende Dyspnoe
- Verschlimmerung einer Orthopnoe
- Paroxysmale nächtliche Dyspnoe
- Zunehmende Müdigkeit / abnehmende Belastbarkeit
- Verschlimmerung von Ödemen / Anasarka

Darüber hinaus mussten mindestens zwei der folgenden Symptome bzw. Anzeichen einer Herzinsuffizienz vorliegen:

- Schnelle Gewichtszunahme
- Lungenödem oder Rasselgeräusche
- Erhöhter Jugularvenendruck
- Radiologische Anzeichen einer Herzinsuffizienz
- Periphere Ödeme
- Zunehmende abdominale Distension oder Aszites
- Ventrikulärer Galopp-Ton
- Hepatojugulärer Reflux
- Erhöhtes natriuretisches Hirnpeptid (BNP) oder N-terminales pro-BNP
- Kongestive Hepatomegalie (d. h. nicht auf eine intrinsische Lebererkrankung zurückzuführen)
- Invasive / nicht-invasive Tests, die Herzfüllungsdrücke oder ein niedriges Herzzeitvolumen anzeigen

Neben den genannten Kriterien hinsichtlich der Symptome bzw. Anzeichen einer Herzinsuffizienz, musste eine Behandlung mit intravenösen Diuretika, intravenösen Vasodilatoren, intravenösen Inotropika, durch mechanischen Flüssigkeitsentzug oder durch das Einsetzen einer intraaortalen Ballonpumpe erfolgen. Auch der Einsatz von oralen

Dauerdiuretika oder eine Dosisintensivierung (Verdopplung) der Erhaltungsdiuretika wurden als Behandlung gewertet.

### Thromboembolische Ereignisse

Thromboembolische Ereignisse setzten sich im Rahmen der relevanten Studien aus den Einzelereignissen arterielle Thrombose, tiefe Venenthrombose, Lungenembolie und Gefäßzugangsthrumbose zusammen, welche wie folgt definiert waren:

- Arterielle Thrombose: Thrombose einer peripheren oder zentralen Arterie, die den Blutfluss beeinträchtigt und a) eine Einleitung einer Antikoagulation, b) einen chirurgischen Eingriff, c) eine Angioplastie oder ein katheterbasiertes, thrombolytisches Verfahren und d) eine systemische thrombolytische Therapie erfordert.
- Tiefe Venenthrombose: Die Diagnose einer tiefen Venenthrombose erfolgte bei einem entsprechenden klinischen Erscheinungsbild in Kombination mit einer bildgebenden Bestätigung (z. B. mittels Computertomographie [CT], Magnetresonanztomographie [MRT], Venographie oder Ultraschall).
- Lungenembolie: Eine Lungenembolie wurde bei neu auftretenden klinischen Anzeichen oder Symptomen einer Lungenembolie in Kombination mit einem bildgebenden Nachweis einer akuten Lungenembolie (z. B. mittels CT mit Kontrastmittel, Lungenarterienangiographie oder Ventilations-/Perfusions-Szintigraphie der Lunge [V/Q-Scan]) diagnostiziert.
- Gefäßzugangsthrumbose: Eine Thrombose eines Gefäßzugangs war definiert als Thrombose einer zuvor offenen Fistel oder eines Transplantatzugangs, die durch eine klinische Untersuchung oder einen radiologischen Nachweis, einschließlich Doppler, Ultraschall, MRT oder Angiogramm, festgestellt wurde.

#### **4.2.5.2.3 Statistische Methodik**

##### **Analysepopulationen**

Im vorliegenden Dossier werden die folgenden Analysepopulationen betrachtet:

- Randomisierte Population, bestehend aus allen randomisierten Patienten.
- *Safety*-Population, bestehend aus allen Patienten in der randomisierten Population, die mindestens eine Dosis des Studienmedikamentes erhalten haben. Die Analysen dieser Population basierten auf der tatsächlich erhaltenen Behandlung. Patienten, die sowohl Vadadustat als auch Darbepoetin alfa (nachfolgend: Darbepoetin) erhalten haben (Ausnahme: *ESA-Rescue*-Therapie), wurden nach dem häufiger erhaltenen Studienmedikament klassifiziert.

Während die Wirksamkeitsanalysen auf der randomisierten Population basierten, wurde für alle Sicherheitsanalysen die *Safety*-Population herangezogen.

## Responderanalysen

Für binäre Zielvariablen wurde sowohl die Anzahl als auch der prozentuale Anteil der Patienten mit einem Ereignis pro Studienarm berichtet. Des Weiteren wurde zur Quantifizierung des Behandlungseffekts das relative Risiko (RR) und Odds Ratio (OR) mit Adjustierung für die Stratifikationsfaktoren der Randomisierung und die unadjustierte Risikodifferenz (RD) jeweils einschließlich 95%-Konfidenzintervall (KI) angegeben. Die in den Studien CI-0016 und CI-0017 verwendeten Stratifikationsfaktoren waren die geographische Region (USA versus EU versus Rest der Welt), die NYHA-Herzinsuffizienzklasse (0 oder I versus II oder III) und der Hb-Wert zu Baseline ( $< 9,5$  versus  $\geq 9,5$  g/dl in der Studie CI-0016 bzw.  $< 10,0$  versus  $\geq 10,0$  g/dl in der Studie CI-0017). Außerdem wurde der mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test bestimmte p-Wert dargestellt. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt.

Aufgrund einer geringen Anzahl von Ereignissen wurden für ausgewählte Sicherheitsendpunkte alle Effektschätzer unstratifiziert berechnet und falls nötig eine Nullzellenkorrektur durchgeführt. Außerdem wird hier der mittels Fisher-Test bestimmte p-Wert dargestellt.

## Analysen mit kontinuierlichen Messwerten

Für kontinuierliche Zielvariablen wurden die Mittelwerte beider Behandlungsarme zu Baseline und zum Zeitpunkt der Analyse angegeben und die Änderung im Vergleich zur Baseline mittels Kovarianzanalysen (ANCOVA, *analysis of covariance*) untersucht. Als Kovariate wurden der Baselinewert, die geographische Region (USA versus EU versus Rest der Welt) und die NYHA-Herzinsuffizienzklasse (0 oder I versus II oder III) verwendet. Fehlende Werte wurden mittels multipler Imputation ersetzt. Der Behandlungseffekt wurde anhand der *Least Squares* (LS)-Mittelwertdifferenz (LSMD) inklusive 95%-KI sowie der daraus abgeleiteten standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g inklusive 95%-KI quantifiziert.

## Ereigniszeitanalysen

Im Fall von Ereigniszeitanalysen wurde die Anzahl und der prozentuale Anteil, sowie die Anzahl der zensierten Patienten für beide Behandlungsarme angegeben.

Für Endpunkte ohne konkurrierende Risiken wurde die Analyse anhand eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells und eines stratifizierten Log-Rang-Tests durchgeführt. Zur Quantifizierung des Behandlungseffektes wurde das Hazard Ratio (HR) inklusive 95%-KI dargestellt. Die Stratifizierung erfolgte anhand der geographischen Region (USA versus EU versus Rest der Welt), der NYHA-Herzinsuffizienzklasse (0 oder I versus II oder III), des Hb-Werts zu Baseline (kontinuierlich), des Geschlechts (männlich versus weiblich), des Alters ( $> 65$  versus  $\leq 65$  Jahre), der Abstammung (weiß versus andere), der Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung (ja versus nein) und des Vorliegens von Diabetes mellitus (ja versus nein). Darüber hinaus wurden Kaplan-Meier-Kurven einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf dargestellt und die mediane Ereigniszeit inklusive 95%-KI mittels Kaplan-Meier Methode geschätzt.

Für Endpunkte mit konkurrierenden Risiken wurde die Analyse anhand eines stratifizierten Proportional-Subdistribution-Hazard-Regressionsmodell nach Fine und Gray und eines Gray-Tests durchgeführt. Zur Quantifizierung des Behandlungseffektes wurde das Hazard Ratio (HR) inklusive 95%-KI dargestellt. Die Stratifizierung erfolgte anhand der gleichen Faktoren, die für die Cox-Regression verwendet wurden. Außerdem wurden die kumulativen Inzidenzen inklusive 95%-KI zu den Zeitpunkten Woche 52, Woche 104 und Woche 156 angegeben und die kumulativen Inzidenzen aller zu einem Endpunkt gehörigen konkurrierenden Risiken gemeinsam grafisch dargestellt.

#### 4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung<sup>6</sup> erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>7</sup> werden.

<sup>6</sup> Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 25-27.

<sup>7</sup> 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.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität<sup>8, 6</sup> erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik  $\geq 0,05$ ), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. 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.*

Die Ergebnisse der für die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien CI-0016 (NCT02865850) und CI-0017 (NCT02892149) wurden meta-analytisch zusammengefasst, um die Ergebnissicherheit im Vergleich zur Betrachtung der Einzelstudien zu erhöhen. Die Studien adressieren die gleiche Fragestellung und weisen eine ausreichende methodische und medizinische Vergleichbarkeit auf. In diesem Zusammenhang war auch eine meta-analytische Auswertung der kardiovaskulären Sicherheitsendpunkte der beiden Studien bereits im MACE-SAP präspezifiziert.

Im vorliegenden Dossier sind entsprechend der Vorgaben des G-BA Meta-Analysen für alle patientenrelevanten Endpunkte dargestellt. Die meta-analytische Zusammenfassung jedes Endpunkts setzt sich aus einer tabellarischen Darstellung sowie aus Forest-Plots zusammen. Letztere bestehen aus einer graphischen Darstellung der Ergebnisse sowie aus Informationen zur Heterogenitätsbetrachtung. Die Schätzung der Heterogenität erfolgte anhand der Berechnung des Cochrans  $Q$ ,  $I^2$  und der Between-Study-Varianz. Bei einem mittels F-Test ermittelten p-Wert der Heterogenität  $> 0,05$  wurden zudem die gepoolten Effekte dargestellt.

Meta-Analysen von Wirksamkeitsendpunkten wurden auf Basis der randomisierten Population, bestehend aus allen randomisierten Patienten, durchgeführt, während für die meta-analytische Auswertung von Sicherheitsendpunkten die *Safety*-Population herangezogen wurde. Die *Safety*-Population bestand aus allen Patienten in der randomisierten Population, die mindestens eine Dosis des Studienmedikamentes erhalten haben. Die Analysen dieser Population basierten auf der tatsächlich erhaltenen Behandlung. Patienten, die sowohl Vadadustat als auch Darbepoetin erhalten haben (Ausnahme: *ESA-Rescue*-Therapie), wurden nach dem häufiger erhaltenen Studienmedikament klassifiziert.

---

<sup>8</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.



Zur Berechnung der Meta-Analysen wurden feste Effekte angenommen und die Inverse-Varianz-Methode angewendet. Meta-Analysen unter der Annahme von festen Effekten sind gemäß den allgemeinen Methoden des IQWiG ausreichend, sofern Informationen vorliegen, dass die Effekte der einzelnen Studien homogen sind [33]. Aufgrund der ausreichenden medizinischen und methodischen Vergleichbarkeit der beiden eingeschlossenen Studien wird eine Homogenität der Ergebnisse angenommen. Darüber hinaus stoßen Meta-Analysen mit zufälligen Effekten bei Vorliegen von sehr wenigen Studien (weniger als 5) an ihre Grenzen. In diesem Fall sollte gemäß den Angaben des IQWiG beispielsweise ein Modell mit festen Effekten in Erwägung gezogen werden [33]. Infolgedessen wurden die für die vorliegende Nutzenbewertung erstellten Meta-Analysen auf Basis von Modellen mit festen Effekten berechnet.

Als Grundlage dienten die jeweiligen gemäß Abschnitt 4.2.5.2.3 ausgewerteten Ergebnisse der Einzelstudien. Im Fall von Responderanalysen wurden die Effektschätzer Odds Ratio (OR), Relatives Risiko (RR) und Risikodifferenz (RD) meta-analytisch zusammengefasst. Bei der meta-analytischen Auswertung kontinuierlicher Variablen wurden die LSMD und das Hedges' g der Einzelstudien aggregiert. Bei den Ereigniszeitanalysen wurden das Hazard Ratio verwendet.

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

*Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Im Folgenden sind die in den Studienberichten der Studien CI-0016 und CI-0017 sowie die im gemeinsamen MACE-Bericht beschriebenen bzw. *post hoc* durchgeführten Sensitivitätsanalysen aufgeführt:

#### **Sensitivitätsanalysen des primären sowie des wichtigsten sekundären Wirksamkeitsendpunktes**

Die primäre Analyse des primären und wichtigsten sekundären Wirksamkeitsendpunktes (Änderung des mittleren Hb-Wertes von Baseline zum ersten bzw. zweiten Wirksamkeitszeitraum) wurden mittels ANCOVA mit multipler Imputation für fehlende Daten

ausgewertet. Um die Robustheit der Ergebnisse zu bewerten, wurden in den Studienberichten die folgenden Sensitivitätsanalysen durchgeführt:

- Sensitivitätsanalyse 1: Verwendung gemischter Modelle für wiederholte Messungen (MMRM, *mixed effect model repeat measurement*)
  - Es wurden ausschließlich beobachtete Daten verwendet, während fehlende Daten gemäß der Annahme *missing at random* (MAR) behandelt wurden.
- Sensitivitätsanalyse 2: Zensierung der *Rescue*-Therapie – enge und weite Definition der *Rescue*-Therapie
  - Enge Definition der *Rescue*-Therapie: Rettung bei sich verschlechternder Anämie durch ESA oder Erythrozytentransfusion, nicht beginnend nach dauerhaftem Absetzen der Studienmedikation.
  - Weite Definition der *Rescue*-Therapie: Jegliche Exposition gegenüber ESA (mit Ausnahme von Darbepoetin, das in der Kontrollgruppe nicht als Rettungsmaßnahme gewertet wird) oder Erythrozytentransfusionen aus einem beliebigen Grund, die nicht nach dem dauerhaften Abbruch der Studienmedikation beginnt.
- Sensitivitätsanalyse 3: *Per Protocol* (PP)-Population
  - Die PP-Population war definiert als alle randomisierten Patienten, die während des primären Wirksamkeitszeitraums (Woche 24 bis 36) das Studienmedikament erhalten haben, bei denen während des primären Wirksamkeitszeitraums mindestens eine Hb-Wert-Messung durchgeführt wurde und die keine kritischen oder schwerwiegenden Protokollabweichungen aufwiesen.
- Sensitivitätsanalyse 4: Tipping-Point-Analyse
  - Für die Bewertung der Auswirkungen der fehlenden Daten wurden Tipping-Point-Analysen durchgeführt. Dieses Modell der multiplen Imputation geht davon aus, dass die Daten in beiden Behandlungsarmen nach dem Zufallsprinzip fehlen und daher dem Trend der beobachteten Daten folgen würden. Die Tipping-Point-Analyse bewertete die Auswirkungen möglicher Abweichungen von dieser Annahme und untersuchte die Auswirkungen der Annahme, dass die Daten im Vadadustat-Arm nicht zufällig fehlten, d. h., dass für Patienten im Vadadustat-Arm mit fehlenden Ergebnissen angenommen wurde, dass sie niedrigere Hb-Werte hatten als Patienten im Darbepoetin-Arm.

Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen des primären und wichtigsten sekundären Endpunktes bestätigten die Ergebnisse der primären Auswertung. Da die genannten Endpunkte ausschließlich ergänzend im Dossier dargestellt werden, wird auf eine Darstellung der Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen an dieser Stelle verzichtet.

### Sensitivitätsanalysen für MACE

Zusätzlich zu den primären Analysen anhand der *Safety*-Population, wurden im MACE-Bericht der Studien CI-0016 und CI-0017 Sensitivitätsanalysen unter Berücksichtigung der randomisierten Population bestehend aus allen randomisierten Patienten für die folgenden MACE-Endpunkte durchgeführt:

- MACE definiert als Gesamtmortalität, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall
- MACE plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder thromboembolische Ereignisse ohne Thrombosen eines Gefäßzugangs
- Tod jeglicher Ursache

Die genannten Sensitivitätsanalysen bestätigten die Ergebnisse der primären Analysen. Somit wird auf eine Darstellung der Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen im vorliegenden Dossier verzichtet.

#### 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

### Präspezifizierte Subgruppenanalysen

Für die Nutzenbewertung von Vadadustat wurden die Studien CI-0016 sowie CI-0017 herangezogen. Gemäß des statistischen Analyseplans (SAP) waren für die primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte Subgruppenanalysen unter Berücksichtigung der in Tabelle 4-5 aufgeführten Merkmale präspezifiziert.

Tabelle 4-5: Gemäß SAP der Studien CI-0016 und CI-0017 präspezifizierte Subgruppenanalysen

Merkmals	Subgruppen
Alter	< 65 Jahre ≥ 65 Jahre
Geschlecht	Männlich Weiblich
Region	USA EU Rest der Welt
Abstammung	Schwarz <sup>1</sup> Weiß Andere
Hb-Wert zu Baseline	In der Studie CI-0016: < 9,5 g/dl ≥ 9,5 g/dl In der Studie CI-0017: < 10,0 g/dl ≥ 10,0 g/dl
Ziel-Hb-Wert	Ziel-Hb-Werte waren abhängig von der Region: USA: 10,0 bis 11,0 g/dl EU / Rest der Welt: 10,0 bis 12,0 g/dl

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

NYHA-Herzinsuffizienzklasse bei Baseline	0 und I II und III
Diabetes mellitus	Ja Nein
Bluthochdruck	Ja Nein
ESA-Dosierung <sup>2</sup> bei Baseline	≤ 90 I.E./kg/Woche > 90 und < 300 I.E./kg/Woche ≥ 300 I.E./kg/Woche
C-reaktives Protein zu Baseline	≤ 0,6 mg/dl > 0,6 mg/dl
TSAT zu Baseline	< dem Median der TSAT zu Baseline (%) ≥ dem Median der TSAT zu Baseline (%)
Ferritin zu Baseline	< dem Median von Ferritin zu Baseline (ng/ml) ≥ dem Median von Ferritin zu Baseline (ng/ml)
<p>1) Keine Präspezifikation der Subgruppe „Schwarz“ gemäß Studienprotokoll, jedoch Vorliegen der entsprechenden Auswertung im Studienbericht.</p> <p>2) Vergleiche Locatelli et al., 2004 [34] für die Begründung der Wahl der Cut-off-Werte.</p> <p>Hb: Hämoglobin; ESA: Erythropoese-stimulierende Agenzien; EU: Europäische Union; NYHA: New York Heart Association; TSAT: Transferrinsättigung (<i>transferrin saturation</i>); USA: Vereinigte Staaten von Amerika (<i>United States of America</i>)</p>	

Des Weiteren wurden für die Analysen der schwerwiegenden unerwünschten kardiovaskulären Ereignisse (MACE) im Rahmen des MACE-SAP die in Tabelle 4-6 genannten Subgruppenanalysen präspezifiziert.

Tabelle 4-6: Gemäß MACE-SAP der Studien CI-0016 und CI-0017 präspezifizierte Subgruppenanalysen

Merkmal	Subgruppen
Alter	< 65 Jahre ≥ 65 Jahre
Geschlecht	Männlich Weiblich
Region	USA EU Rest der Welt
Abstammung	Schwarz <sup>1</sup> Weiß Andere
Ethnizität	Hispanisch Nicht-hispanisch

Hb-Wert zu Baseline	In der Studie CI-0016: < 9,5 g/dl ≥ 9,5 g/dl In der Studie CI-0017: < 10,0 g/dl ≥ 10,0 g/dl
Ziel-Hb-Wert	Ziel-Hb-Werte waren abhängig von der Region: USA: 10,0 bis 11,0 g/dl EU / Rest der Welt: 10,0 bis 12,0 g/dl
NYHA-Herzinsuffizienzklasse bei Baseline	0 und I II und III
Diabetes mellitus	Ja Nein
Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung <sup>2</sup>	Ja Nein
ESA-Dosierung <sup>3</sup> bei Baseline	≤ 90 I.E./kg/Woche > 90 und < 300 I.E./kg/Woche ≥ 300 I.E./kg/Woche
Dialysetyp	Hämodialyse Peritonealdialyse
C-reaktives Protein zu Baseline	≤ 0,6 mg/dl > 0,6 mg/dl
TSAT zu Baseline	< dem Median der TSAT zu Baseline ≥ dem Median der TSAT zu Baseline
Ferritin zu Baseline	< dem Median von Ferritin zu Baseline ≥ dem Median von Ferritin zu Baseline
Inzidente Dialyse <sup>4</sup>	Ja Nein
<p>1) Keine Präspezifikation der Subgruppe „Schwarz“ gemäß Studienprotokoll, jedoch Vorliegen der entsprechenden Auswertung im Studienbericht.</p> <p>2) Diese wird definiert als Vorgeschichte einer Koronaren Herzkrankheit, eines Myokardinfarktes, Schlaganfalls oder Herzversagens, welche mittels vier separater Fragen im Fallbericht erhoben wurden.</p> <p>3) Vergleiche Locatelli et al., 2004 [34] für die Begründung der Wahl der Cut-off-Werte.</p> <p>4) Alle Patienten der Studie CI-0016 plus Patienten der Studie CI-0017, welche seit weniger als 16 Wochen eine Dialyse erhalten.</p> <p>Hb: Hämoglobin; ESA: Erythropoese-stimulierende Agenzien; EU: Europäische Union; NYHA: New York Heart Association; TSAT: Transferrinsättigung (<i>transferrin saturation</i>); USA: Vereinigte Staaten von Amerika (<i>United States of America</i>)</p>	

### **Post hoc definierte Subgruppenanalysen**

Zusätzlich zu den präspezifizierten Subgruppenanalysen wurden für die Nutzenbewertung *post hoc* Subgruppenanalysen unter Berücksichtigung einer vorherigen ESA-Behandlung (ja / nein) beim Studieneinschluss definiert.

## Methodik der Subgruppenanalysen

In den Studien CI-0016 und CI-0017 waren Subgruppenanalysen nur für den primären und wichtigsten sekundären Endpunkt, sowie für die kombinierten MACE-Endpunkte präspezifiziert. Im Rahmen des vorliegenden Dossiers wurden für alle in Tabelle 4-5 und Tabelle 4-6 genannten *a priori* definierten Merkmale Subgruppenanalysen für alle patientenrelevanten Endpunkte durchgeführt. Fehlende Analysen wurden somit *post hoc* ergänzt, sofern dies aus logischen Gesichtspunkten sinnvoll war.

Darüber hinaus wurden zusätzliche Subgruppenanalysen unter Berücksichtigung einer bestehenden ESA-Therapie beim Studieneinschluss durchgeführt, um eine mögliche Effektmodifikation auf Grundlage dieses Merkmals zu untersuchen.

Gemäß den Vorgaben des G-BA wurden die Subgruppenanalysen sowohl für die Ergebnisse auf Ebene der Einzelstudien als auch auf Ebene der Meta-Analyse durchgeführt. Für die Darstellung der Ergebnisse im Rahmen des vorliegenden Dossiers wurden die in Abschnitt 4.3.1.3.2 angegebenen Grenzwerte berücksichtigt. Subgruppenanalysen für die Auswertung der Gesamtraten der UE, schweren UE und SUE nach SOC und PT wurden gemäß den Angaben in Abschnitt 4.3.1.3.2 nur dargestellt, wenn die Ergebnisse der Gesamtraten nach SOC und PT für die Gesamtpopulation einen statistisch signifikanten Effekt aufwiesen.

Für die Beurteilung einer etwaigen Effektmodifikation wurde für jede Subgruppenanalyse *post hoc* ein Interaktions-p-Wert berechnet. Liegt dieser  $< 0,05$ , so gilt das Ergebnis des Interaktionstests gemäß den allgemeinen Methoden des IQWiG als signifikant. Im Fall eines signifikanten Interaktionstests, welcher auf eine mögliche Effektmodifikation hindeutet, wurden die Ergebnisse in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt. Im Gegensatz dazu gilt bei einem Interaktions-p-Wert  $\geq 0,05$  die Effektmodifikation als nicht belegt. Infolgedessen wurden die entsprechenden Subgruppenanalysen im vorliegenden Dossier in Anhang 4-G dargestellt.

### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen<sup>9</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche<sup>10</sup> oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“

<sup>9</sup> Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: [http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202\\_IQWIG\\_GMDS\\_IBS\\_DR.pdf](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf).

<sup>10</sup> Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)<sup>11</sup> und Rücker (2012)<sup>12</sup> vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>13</sup>.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen<sup>14, 15, 16</sup>

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*

---

<sup>11</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>12</sup> Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

<sup>13</sup> Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

<sup>14</sup> 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.

<sup>15</sup> Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

<sup>16</sup> Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.



- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Vadadustat werden die direkt vergleichenden randomisierten kontrollierten Studien CI-0016 und CI-0017 herangezogen. Diese entsprechen gemäß § 5 Abs. 6 AM-NutzenV jeweils der Evidenzstufe Ib. Neben der Darstellung der Einzelstudien wird zudem eine meta-analytische Zusammenfassung der genannten Studien vorgenommen. Somit wird auf die Vorlage von indirekten Vergleichen verzichtet.

### 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

#### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
AKB-6548-CI-0016 (NCT02865850)	ja	nein	abgeschlossen	52 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vadadustat (1 x täglich oral, 150 – 600 mg)</li> <li>• Darbepoetin alfa</li> </ul>
AKB-6548-CI-0017 (NCT02892149)	ja	nein	abgeschlossen	52 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vadadustat (1 x täglich oral, 150 – 600 mg)</li> <li>• Darbepoetin alfa</li> </ul>
AKB-6548-CI-0022 (NCT03799627)	supportiv	nein	abgeschlossen	16 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vadadustat (1 x täglich oral, 150 – 600 mg)</li> <li>• Placebo</li> </ul>
AKB-6548-CI-0025 (NCT03054350)	supportiv	nein	abgeschlossen	20 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vadadustat: Woche 1 – 12: einmal täglich oral, 300 – 600 mg; Woche 13 – 20: 3 x wöchentliche orale Einnahme mit einer um 150 mg erhöhten Dosierung im Vergleich zur täglichen Einnahme</li> <li>• Epoetin alfa</li> </ul>
AKB-6548-CI-0034 (NCT03992066)	supportiv	nein	abgeschlossen	10 Tage	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vadadustat 1 x täglich oral, 600 mg</li> <li>• Vadadustat 1 x täglich oral, 750 mg</li> <li>• Vadadustat 1 x täglich oral, 900 mg</li> <li>• ESA: Darbepoetin alfa oder Epoetin alfa</li> </ul>
AKB-6548-CI-0036 (NCT04313153)	supportiv	nein	abgeschlossen	52 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vadadustat 1 x täglich oral, 150 – 900 mg</li> <li>• Vadadustat 3 x wöchentlich oral, 150</li> </ul>

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
					– 1200 mg • Darbepoetin alfa
MT-6548-J03 (NCT03439137)	supportiv	nein	abgeschlossen	52 Wochen	• Vadadustat 1 x täglich oral, 150 – 600 mg • Darbepoetin alfa

Neben den in Tabelle 4-7 aufgeführten Studien wurden im Rahmen des Zulassungsdossiers weitere Studien an die Zulassungsbehörde übermittelt, welche sich ausschließlich auf Patienten mit nicht-dialysepflichtiger Nierenerkrankung beziehen. Da diese Studien nicht innerhalb des zugelassenen und in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden, sind sie für die in Abschnitt 4.2.1 definierte Fragestellung jedoch nicht von Relevanz.

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Stand der Information: 02.04.2024

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-7 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
AKB-6548-CI-0022 (NCT03799627)	<b>Ausschlussgrund A3 (Vergleichstherapie):</b> Da es sich um eine Placebo-kontrollierte Studie handelt, war die zVT nicht umgesetzt. <b>Ausschlussgrund A6 (Behandlungsdauer):</b> Die Studiendauer betrug lediglich 16 Wochen statt der Mindeststudiendauer von 24 Wochen.
AKB-6548-CI-0025 (NCT03054350)	<b>Ausschlussgrund A2 (Intervention):</b> Die Anwendung und Dosierung von Vadadustat entsprachen nicht den Angaben in der Fachinformation. <b>Ausschlussgrund A6 (Behandlungsdauer):</b> Die Studiendauer betrug lediglich 20 Wochen statt der Mindeststudiendauer von 24 Wochen.
AKB-6548-CI-0034 (NCT03992066)	<b>Ausschlussgrund A2 (Intervention):</b> Die Dosierung von Vadadustat entsprach nicht den Angaben in der Fachinformation. <b>Ausschlussgrund A6 (Behandlungsdauer):</b>

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
	Die Studiendauer betrug lediglich 10 Tage statt der Mindeststudiendauer von 24 Wochen.
AKB-6548-CI-0036 (NCT04313153)	<b>Ausschlussgrund A2 (Intervention):</b> Die Anwendung und Dosierung von Vadadustat entsprachen nicht den Angaben in der Fachinformation.
MT-6548-J03 (NCT03439137)	<p>Zwar erfüllt die Studie die in Abschnitt 4.2.2 definierten Einschlusskriterien, jedoch wird aufgrund der folgenden Gründe auf eine Darstellung der Studienergebnisse im vorliegenden Dossier verzichtet.</p> <p>Zum einen kann eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie MT-6548-J03 auf den europäischen bzw. deutschen Versorgungskontext nicht gewährleistet werden, da die Studie ausschließlich in Japan durchgeführt wurde. Da in die beiden pivotalen, für die Nutzenbewertung eingeschlossenen multinationalen Studien CI-0016 und CI-0017 zwar europäische, aber kaum asiatische und keine japanischen Patienten eingeschlossen wurden, ist eine Überprüfung einer Effektmodifikation nicht möglich. Aufgrund der sich stark unterscheidenden Baseline-Charakteristika der Studienteilnehmer, beispielsweise im Hinblick auf die Geschlechterverteilung und den BMI, ist die Patientenpopulation jedoch aus medizinischen Gesichtspunkten nicht als vergleichbar anzusehen. Somit wird auch die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie MT-6548-J03 angezweifelt.</p> <p>Zum anderen bietet die Studie MT-6548-J03 aufgrund der geringen Fallzahl (N = 323) keinen Erkenntnisgewinn für die Nutzenbewertung. Während das Studiendesign mit dem der pivotalen und für die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie CI-0017 vergleichbar ist, wurde letztere jedoch mit einer deutlich höheren Fallzahl (N = 3554) durchgeführt. Die potenziell relevante Patientenpopulation der Studie MT-6548-J03 macht somit im Vergleich &lt; 10 % aus. Es wird deshalb nicht davon ausgegangen, dass mögliche Ergebnisse aus dieser Studie einen relevanten Einfluss auf das Ergebnis der Nutzenbewertung haben würden.</p>
zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie	

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

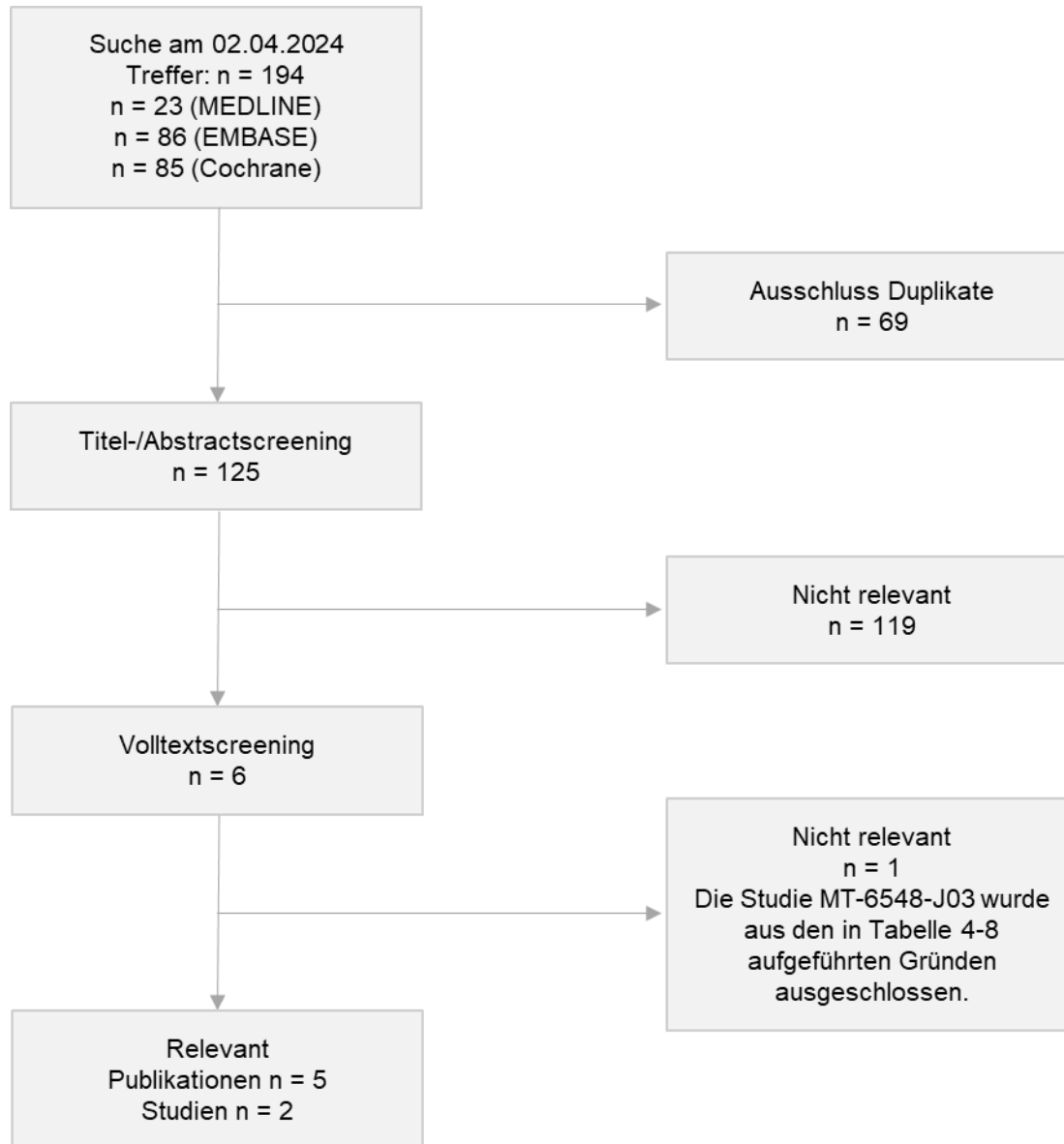


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Am 02.04.2024 wurde zur Identifizierung der relevanten Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von Vadadustat gegenüber der zVT eine bibliographische Literaturrecherche entsprechend der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung und den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien durchgeführt. Dabei wurden die Datenbanken MEDLINE, EMBASE sowie die Cochrane Library jeweils separat auf der Suchoberfläche Ovid

durchsucht. Die für die jeweilige Datenbank angepasste Suchstrategie ist im Anhang 4-A dokumentiert.

Insgesamt ergab die Recherche 194 Treffer, wovon 69 Treffer als Dubletten identifiziert wurden. Die verbleibenden Publikationen wurden anhand der Titel und Abstracts gesichtet. Anschließend wurden diejenigen Publikationen im Volltext gesichtet, deren Relevanz nicht anhand der Titel und Abstracts beurteilt werden konnte. Dabei wurde eine Publikation ausgeschlossen. Die übrigen im Volltext gesichteten Publikationen enthalten Ergebnisberichte zu mindestens einer der beiden INNO<sub>2</sub>VATE-Studien CI-0016 (NCT02865850) und CI-0017 (NCT02892149) [17, 35-38]. Diese wurden in die vorliegende Nutzenwertung eingeschlossen.

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

*Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7 und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.*

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

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

Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>1</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
AKB-6548-CI-0016 (kurz: CI-0016)	<ul style="list-style-type: none"> <li>clinicaltrials.gov: NCT02865850 [39]</li> <li>EU-CTR: 2016-000838-21 [40]</li> <li>WHO ICTRP: NCT02865850 [41]</li> </ul>	ja	ja	abgeschlossen
AKB-6548-CI-0017 (kurz: CI-0017)	<ul style="list-style-type: none"> <li>clinicaltrials.gov: NCT02892149 [42]</li> <li>EU-CTR: 2016-001360-11 [43]</li> </ul>	ja	ja	abgeschlossen

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

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>1</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>WHO ICTRP: NCT02892149 [44]</li> </ul>			
<p>1) Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>EU-CTR: <i>EU Clinical Trials Register</i>; ICTRP: <i>International Clinical Trials Registry Platform</i>; WHO: <i>World Health Organization</i></p>				

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

Stand der Information: 02.04.2024

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen <sup>1</sup>	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
AKB-6548-CI-0016 (kurz: CI-0016)	-	-	-	-
AKB-6548-CI-0017 (kurz: CI-0017)	-	-	-	-



Studie	Relevante Quellen <sup>1</sup>	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)
1) Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Es wurden keine relevanten Treffer zu den bereits identifizierten Studien identifiziert.

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Stand der Information: 02.04.2024

#### **4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

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

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

Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>1</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>2</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge <sup>3</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>4</sup> (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>placebokontrolliert</b>						
-	-	-	-	-	-	-
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
AKB-6548-CI-0016 (kurz: CI-0016)	ja	nein	ja	ja [45, 46]	ja [39-41]	ja [17, 35-38]
AKB-6548-CI-0017 (kurz: CI-0017)	ja	nein	ja	ja [46, 47]	ja [42-44]	ja [17, 35-38]
<p>1) Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>2) Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>3) Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>4) Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

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

#### 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
CI-0016	Phase III (RCT), aktiv kontrolliert, offen, sponsorverblindet, parallel, international, multizentrisch	Erwachsene mit symptomatischer Anämie aufgrund von CKD, die innerhalb von 16 Wochen vor dem Screening eine Dialysebehandlung begonnen haben.	Vadadustat: n = 181 Darbepoetin alfa: n = 188	<b>Screening-Phase</b> 2 Screening-Besuche innerhalb von 8 Wochen vor der ersten Gabe der Studienmedikation; Maximale Dauer: 8 Wochen  <b>Korrektur- bzw. Umstellungs- und Erhaltungsphase</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• initialer Zeitraum der Einnahme der Studienmedikation zur Erhaltung des Hb-Wertes (Woche 0 bis 23)</li> <li>• primärer Wirksamkeitszeitraum (Woche 24 bis 36)</li> <li>• sekundärer Wirksamkeitszeitraum (Woche 40 bis 52)</li> </ul> Gesamtdauer: 52 Wochen  <b>Langfristiger Behandlungszeitraum</b> Fortführung der Studienmedikation zur	Die Studie wurde in 83 Zentren in 10 Ländern international durchgeführt: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Argentinien</li> <li>• Brasilien</li> <li>• Italien</li> <li>• Mexiko</li> <li>• Polen</li> <li>• Portugal</li> <li>• Korea</li> <li>• Russland</li> <li>• Ukraine</li> <li>• USA</li> </ul> Erste Visite des ersten Patienten: 18.07.2016 Letzte Visite des letzten Patienten: 31.01.2020	<b>Primärer Endpunkt:</b> Änderung des mittleren Hb-Wertes von Baseline zum primären Wirksamkeitszeitraum (Woche 24 bis 36)  <b>Wichtigster sekundärer Endpunkt:</b> Änderung des mittleren Hb-Wertes von Baseline zum sekundären Wirksamkeitszeitraum (Woche 40 bis 52)  <b>Primärer Sicherheitsendpunkt:</b> Zeit bis zum ersten MACE, definiert als Tod jeglicher Ursache, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall  <b>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erythrozytentransfusionsfreiheit</li> <li>• Alternative MACE-Definition: kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher</li> </ul>

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

				<p>Bewertung der Langzeitsicherheit;</p> <p>Dauer: Woche 53 bis zum Ende der Behandlung</p> <p><b>Nachbeobachtungszeitraum:</b>                  Ende der Behandlung + Nachuntersuchung zur Sicherheit; Dauer: 4 Wochen</p> <p>Die Studie war ereignisgesteuert, d. h. die maximale Studiendauer war abhängig von der Anzahl der MACE-Ereignisse. Die Studie sollte laut Protokoll beendet werden, wenn in beiden INNO<sub>2</sub>VATE-Studien (CI-0016 und CI-0017) ca. 631 MACE-Ereignisse aufgetreten sind und alle eingeschlossenen Patienten die Möglichkeit hatten, ihre 13. Visite (Woche 36 +/- 5 Tage) zu absolvieren.</p>	<p>Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erweiterte MACE definiert als MACE (Tod jeglicher Ursache, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall) plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und / oder ein thromboembolisches Ereignis</li> <li>• Tod jeglicher Ursache</li> <li>• Kardiovaskulärer Tod</li> <li>• Nicht-tödlicher Myokardinfarkt</li> <li>• Nicht-tödlicher Schlaganfall</li> <li>• Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz</li> <li>• Thromboembolische Ereignisse sowohl als kombinierter Endpunkt als auch aufgeschlüsselt nach den Einzelkomponenten arterielle Thrombose, tiefe Venenthrombose, Lungenembolie und Gefäßzugangsthrumbose</li> <li>• UE, schwere UE und SUE (Gesamtraten)</li> <li>• UE von besonderem Interesse</li> </ul>	
CI-0017	Phase III (RCT), aktiv kontrolliert, offen, sponsorverblindet,	Erwachsene mit symptomatischer	Vadadustat: n = 1777 Darbepoetin alfa: n = 1777	<b>Screening-Phase</b> 2 Screening-Besuche innerhalb von 8 Wochen vor der ersten Gabe der	Die Studie wurde in 275 Zentren in 18 Ländern	<b>Primärer Endpunkt:</b> Änderung des mittleren Hb-Wertes von Baseline zum primären Wirksamkeitszeitraum

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

parallel, international, multizentrisch	Anämie aufgrund von CKD, die seit mindestens 12 Wochen eine Erhaltungs- dialyse erhalten.	Studienmedikation; Maximale Dauer: 8 Wochen	international durchgeführt:	(Woche 24 bis 36)
		<b>Umstellungs- und Erhaltungsphase</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Argentinien</li> <li>• Australien</li> <li>• Brasilien</li> <li>• Bulgarien</li> <li>• Kanada</li> <li>• Frankreich</li> <li>• Deutschland</li> <li>• Israel</li> <li>• Italien</li> <li>• Mexiko</li> <li>• Polen</li> <li>• Portugal</li> <li>• Korea</li> <li>• Russland</li> <li>• Serbien</li> <li>• Ukraine</li> <li>• Vereinigtes Königreich</li> <li>• USA</li> </ul>	<b>Wichtigster sekundärer Endpunkt:</b> Änderung des mittleren Hb- Wertes von Baseline zum sekundären Wirksamkeitszeitraum (Woche 40 bis 52)
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Umstellung auf die Studienmedikation zur Erhaltung des Hb-Wertes (Woche 0 bis 23)</li> <li>• primärer Wirksamkeitszeitraum (Woche 24 bis 36)</li> <li>• sekundärer Wirksamkeitszeitraum (Woche 40 bis 52)</li> </ul>		<b>Primärer Sicherheitsendpunkt:</b> Zeit bis zum ersten MACE, definiert als Tod jeglicher Ursache, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht- tödlicher Schlaganfall
		Gesamtdauer: 52 Wochen		<b>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte</b>
		<b>Langfristiger Behandlungszeitraum</b> Fortführung der Studienmedikation zur Bewertung der Langzeitsicherheit;		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erythrozytentransfusions- freiheit</li> <li>• Alternative MACE- Definition: kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht- tödlicher Schlaganfall</li> <li>• Erweiterte MACE definiert als MACE (Tod jeglicher Ursache, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht- tödlicher Schlaganfall) plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und / oder ein thromboembolisches Ereignis</li> <li>• Tod jeglicher Ursache</li> </ul>
		Dauer: Woche 53 bis zum Ende der Behandlung	Erste Visite des ersten Patienten: 17.08.2016 Letzte Visite des letzten Patienten: 16.01.2020	
		<b>Nachbeobachtungszeitraum:</b> Ende der Behandlung + Nachuntersuchung zur Sicherheit; Dauer: 4 Wochen		
		Die Studie war ereignisgesteuert, d. h. die maximale Studiendauer war abhängig von der Anzahl der MACE-Ereignisse. Die Studie		

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

	<p>sollte laut Protokoll beendet werden, wenn in beiden INNO<sub>2</sub>VATE-Studien (CI-0016 und CI-0017) ca. 631 MACE-Ereignisse aufgetreten sind und alle eingeschlossenen Patienten die Möglichkeit hatten, ihre 13. Visite (Woche 36 +/- 5 Tage) zu absolvieren.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kardiovaskulärer Tod</li> <li>• Nicht-tödlicher Myokardinfarkt</li> <li>• Nicht-tödlicher Schlaganfall</li> <li>• Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz</li> <li>• Thromboembolische Ereignisse sowohl als kombinierter Endpunkt als auch aufgeschlüsselt nach den Einzelkomponenten arterielle Thrombose, tiefe Venenthrombose, Lungenembolie und Gefäßzugangsthrumbose</li> <li>• UE, schwere UE und SUE (Gesamtraten)</li> <li>• UE von besonderem Interesse</li> </ul>
<p>CKD: chronische Nierenerkrankung (<i>chronic kidney disease</i>); MACE: schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (<i>major adverse cardiovascular events</i>); SUE: schwerwiegende UE; UE: unerwünschte Ereignisse</p>		

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

Studie	Vadadustat	Dabepoetin alfa	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
CI-0016	Anfangsdosis 300 mg/Tag oral, anschließend Dosisanpassungen auf 150, 300, 450 und 600 mg/Tag oral.	Anfangsdosis in den USA 45 µg/kg 1 x wöchentlich oder 75 µg/kg alle 2 Wochen entsprechend den Vorgaben der dort geltenden Produktinformation und in allen Prüfzentren außerhalb der USA 45 µg/kg 1 x wöchentlich entsprechend den Angaben der europäischen SmPC.  Patienten, die bereits Darbepoetin erhielten: Fortführung des vorherigen Dosierungsschemas.  Intravenöse oder subkutane Gabe: Im Allgemeinen wurde Darbepoetin bei Hämodialyse- Patienten intravenös und bei Peritonealdialyse- Patienten subkutan verabreicht.	<b>Vorbehandlung:</b> Beginn einer chronischen Erhaltungsdialyse (entweder Peritoneal- oder Hämodialyse) für Nierenerkrankungen im Endstadium innerhalb von 16 Wochen vor dem Screening. Keine Einschränkung hinsichtlich einer vorherigen ESA-Behandlung.  <b>Ziel der Dosisanpassungen von Vadadustat und Darbepoetin:</b> Erreichen und halten der jeweils geltenden Ziel-Hb-Werte mit gleichzeitiger Vermeidung eines überschüssigen Anstiegs des Hb- Wertes. Die Ziel-Hb-Werte betragen 10,0 bis 11,0 g/dl in den USA und 10,0 bis 12,0 g/dl außerhalb der USA. Dosisanpassungen erfolgten basierend auf Messungen des Hb-Wertes mittels HemoCue®, welche in Woche 0 bis 12 alle 2 Wochen und anschließend alle 4 Wochen stattfanden. Dosiserhöhungen durften maximal alle 4 Wochen erfolgen, während Dosisenkungen häufiger erlaubt waren. Im Fall von Vadadustat erfolgten Dosisanpassungen in 150-mg-Schritten, im Fall von Darbepoetin in ~25-%-Schritten ausgehend von der aktuellen Dosierung.
CI-0017	Anfangsdosis 300 mg/Tag oral, anschließend Dosisanpassungen auf 150, 300, 450 und 600 mg/Tag oral.	Anfangsdosis in den USA 45 µg/kg 1 x wöchentlich oder 75 µg/kg alle 2 Wochen entsprechend den Vorgaben der dort geltenden Produktinformation und in allen Prüfzentren außerhalb der USA 45 µg/kg 1 x wöchentlich entsprechend den Angaben der europäischen SmPC.	<b>Vorbehandlung:</b> Patient erhielt seit mindestens 12 Wochen vor dem Screening eine chronische Erhaltungsdialyse für Nierenerkrankungen im Endstadium. Bestehende ESA-Therapie mit einer konstanten Dosis innerhalb der letzten 6 Wochen vor oder während des Screenings.  <b>Ziel der Dosisanpassungen von Vadadustat und Darbepoetin:</b> Erreichen und halten der jeweils geltenden Ziel-Hb-Werte mit gleichzeitiger Vermeidung eines

<p>Patienten, die bereits Darbepoetin erhielten: Fortführung des vorherigen Dosierungsschemas.</p> <p>Intravenöse oder subkutane Gabe: Im Allgemeinen wurde Darbepoetin bei Hämodialyse-Patienten intravenös und bei Peritonealdialyse-Patienten subkutan verabreicht.</p>	<p>überschüssigen Anstiegs des Hb-Wertes. Die Ziel-Hb-Werte betragen 10,0 bis 11,0 g/dl in den USA und 10,0 bis 12,0 g/dl außerhalb der USA. Dosisanpassungen erfolgten basierend auf Messungen des Hb-Wertes mittels HemoCue®, welche in Woche 0 bis 12 alle 2 Wochen und anschließend alle 4 Wochen stattfanden. Dosiserhöhungen durften maximal alle 4 Wochen erfolgen, während Dosisenkungen häufiger erlaubt waren. Im Fall von Vadadustat erfolgten Dosisanpassungen in 150-mg-Schritten, im Fall von Darbepoetin in ~25-%-Schritten ausgehend von der aktuellen Dosierung.</p>
<p>ESA: Erythropese-stimulierende Agenzien; SmPC: Zusammenfassung der Produktmerkmale (<i>summary of product characteristics</i>)</p>	

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	CI-0016		CI-0017	
	Vadadustat (N = 181)	Darbepoetin (N = 188)	Vadadustat (N = 1777)	Darbepoetin (N = 1777)
<b>Demographische Charakteristika</b>				
Alter (Jahre) <sup>1</sup>				
Mittelwert (SD)	56,5 (14,80)	55,6 (14,60)	57,9 (13,86)	58,4 (13,84)
Altersgruppe, n (%)				
< 65 Jahre	122 (67,4)	137 (72,9)	1167 (65,7)	1161 (65,3)
≥ 65 Jahre	59 (32,6)	51 (27,1)	610 (34,3)	616 (34,7)
Geschlecht, n (%)				
Männlich	107 (59,1)	113 (60,1)	990 (55,7)	1004 (56,5)
Weiblich	74 (40,9)	75 (39,9)	787 (44,3)	773 (43,5)
Ethnizität, n (%)				
Hispanisch oder Latino	71 (39,2)	66 (35,1)	682 (38,4)	674 (37,9)
Nicht hispanisch oder Latino	104 (57,5)	118 (62,8)	1043 (58,7)	1040 (58,5)
Nicht berichtet	5 (2,8)	3 (1,6)	36 (2,0)	47 (2,6)
Unbekannt	1 (0,6)	1 (0,5)	16 (0,9)	16 (0,9)



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

Studie Gruppe	CI-0016		CI-0017	
	Vadadustat (N = 181)	Darbepoetin (N = 188)	Vadadustat (N = 1777)	Darbepoetin (N = 1777)
Abstammung, n (%)				
Amerikanischer Ureinwohner oder Alaska-Ureinwohner	1 (0,6)	0	19 (1,1)	30 (1,7)
Asiatisch	12 (6,6)	8 (4,3)	76 (4,3)	99 (5,6)
Schwarz oder afroamerikanisch	38 (21,0)	35 (18,6)	432 (24,3)	444 (25,0)
Gebürtiger Hawaiianer oder anderer pazifischer Insulaner	0	0	13 (0,7)	6 (0,3)
Weiß	129 (71,3)	143 (76,1)	1135 (63,9)	1096 (61,7)
Nicht berichtet	0	1 (0,5)	52 (2,9)	52 (2,9)
Andere	0	1 (0,5)	42 (2,4)	45 (2,5)
Multiple	1 (0,6)	0	8 (0,5)	5 (0,3)
Region, n (%)				
USA	97 (53,6)	102 (54,3)	1090 (61,3)	1086 (61,1)
EU	26 (14,4)	16 (8,5)	254 (14,3)	281 (15,8)
Rest der Welt	58 (32,0)	70 (37,2)	433 (24,4)	410 (23,1)
Land				
Argentinien	3 (1,7)	5 (2,7)	36 (2,0)	52 (2,9)
Australien	-	-	17 (1,0)	21 (1,2)
Brasilien	18 (9,9)	20 (10,6)	155 (8,7)	152 (8,6)
Bulgarien	-	-	102 (5,7)	106 (6,0)
Kanada	-	-	25 (1,4)	23 (1,3)
Frankreich	-	-	18 (1,0)	22 (1,2)
Deutschland	0	0	6 (0,3)	11 (0,6)
Israel	-	-	14 (0,8)	18 (1,0)
Italien	6 (3,3)	1 (0,5)	4 (0,2)	8 (0,5)
Mexiko	1 (0,6)	0	15 (0,8)	11 (0,6)
Polen	11 (6,1)	9 (4,8)	41 (2,3)	35 (2,0)
Portugal	9 (5,0)	6 (3,2)	12 (0,7)	18 (1,0)
Republik Korea	6 (3,3)	3 (1,6)	45 (2,5)	47 (2,6)
Russland	4 (2,2)	6 (3,2)	53 (3,0)	39 (2,2)
Serbien	-	-	66 (3,7)	65 (3,7)
Ukraine	26 (14,4)	36 (19,1)	73 (4,1)	47 (2,6)
Vereinigtes Königreich	-	-	5 (0,3)	16 (0,9)
USA	97 (53,6)	102 (54,3)	1090 (61,3)	1086 (61,1)
Körpergröße (cm)				
n	178	184	1749	1749
Mittelwert (SD)	167,58 (10,684)	166,93 (8,961)	167,41 (10,841)	167,02 (10,591)
Gewicht (kg)				
n	177	184	1753	1762
Mittelwert (SD)	77,93 (20,631)	77,55 (19,689)	80,29 (21,826)	79,98 (22,043)

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

Studie Gruppe	CI-0016		CI-0017	
	Vadadustat (N = 181)	Darbepoetin (N = 188)	Vadadustat (N = 1777)	Darbepoetin (N = 1777)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )				
n	174	181	1730	1737
Mittelwert (SD)	27,64 (6,087)	27,49 (6,003)	28,58 (7,235)	28,56 (7,198)
Krankheitsspezifische Charakteristika				
Hb-Wert zu Baseline (g/dl)				
Mittelwert (SD)	9,369 (1,0701)	9,190 (1,1381)	10,249 (0,8502)	10,229 (0,8245)
Hb-Kategorie, n (%)				
< 9,5 g/dl	94 (51,9)	99 (52,7)	-	-
≥ 9,5 g/dl	87 (48,1)	89 (47,3)	-	-
< 10,0 g/dl	-	-	620 (34,9)	619 (34,8)
≥ 10,0 g/dl	-	-	1157 (65,1)	1158 (65,2)
Verwendetes ESA, n (%)				
n	92	85	1765	1774
Epoetin	54 (58,7)	44 (51,8)	970 (55,0)	967 (54,5)
Darbepoetin alfa	18 (19,6)	21 (24,7)	484 (27,4)	521 (29,4)
Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta	20 (21,7)	20 (23,5)	311 (17,6)	286 (16,1)
ESA-Dosierung				
n	90	83	1742	1759
Mittelwert (SD)	154,70 (113,282)	147,53 (115,022)	116,61 (109,374)	111,89 (109,666)
≤ 90 I.E./kg/Woche	36 (40,0)	30 (36,1)	916 (52,6)	968 (55,0)
> 90 und < 300 I.E./kg/Woche	45 (50,0)	47 (56,6)	724 (41,6)	693 (39,4)
≥ 300 I.E./kg/Woche	9 (10,0)	6 (7,2)	102 (5,9)	98 (5,6)
Erfolgte Transfusionen innerhalb der 4-wöchigen Screening-Periode, n (%)				
Ja	6 (3,3)	9 (4,8)	31 (1,7)	29 (1,6)
Nein	175 (96,7)	179 (95,2)	1746 (98,3)	1748 (98,4)
Serumeisen zu Baseline (µg/dl)				
n	181	188	1776	1777
Mittelwert (SD)	71,16 (25,298)	77,59 (33,471)	79,61 (29,302)	79,00 (28,161)
Hepcidin zu Baseline (ng/ml)				
n	178	188	1757	1750
Mittelwert (SD)	122,433 (109,4833)	126,884 (111,1819)	193,862 (140,1197)	190,383 (135,8716)

Studie Gruppe	CI-0016		CI-0017	
	Vadadustat (N = 181)	Darbepoetin (N = 188)	Vadadustat (N = 1777)	Darbepoetin (N = 1777)
Ferritin zu Baseline (ng/ml)				
n	181	188	1776	1777
Mittelwert (SD)	469,72 (316,923)	527,76 (401,100)	846,78 (562,653)	840,65 (538,493)
< Median (418) von Ferritin zu Baseline (ng/ml), n (%)	91 (50,3)	93 (49,5)	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.
≥ Median (418) von Ferritin zu Baseline (ng/ml), n (%)	90 (49,7)	95 (50,5)	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.
< Median (754) von Ferritin zu Baseline (ng/ml), n (%)	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.	879 (49,5)	896 (50,4)
≥ Median (754) von Ferritin zu Baseline (ng/ml), n (%)	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.	897 (50,5)	881 (49,6)
TSAT zu Baseline (%)				
n	181	188	1774	1777
Mittelwert (SD)	31,32 (9,446)	34,21 (12,679)	38,06 (13,449)	37,63 (13,165)
< Median (30) von TSAT zu Baseline, n (%)	96 (53,0)	85 (45,2)	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.
≥ Median (30) von TSAT zu Baseline, n (%)	85 (47,0)	103 (54,8)	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.
< Median (35) von TSAT zu Baseline, n (%)	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.	880 (49,6)	889 (50,0)
≥ Median (35) von TSAT zu Baseline, n (%)	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.	894 (50,4)	888 (50,0)
TIBC zu Baseline (µg/dl)				
n	181	188	1774	1777
Mittelwert (SD)	227,28 (39,453)	226,53 (41,213)	210,14 (36,067)	211,63 (36,429)
Intravenöse Eisen-Substitutionstherapie vor der ersten Dosis der Studienmedikation, n (%)				
Ja	119 (65,7)	140 (74,5)	1372 (77,3)	1326 (74,7)
Nein	62 (34,3)	48 (25,5)	402 (22,7)	449 (25,3)
Unbekannter Wert	-	-	3	2
Eisen-Substitution bei Baseline, n (%)				
Patient erhielt kein Eisen	52 (28,7)	56 (29,8)	660 (37,1)	721 (40,6)
Patient erhielt Eisen nur oral	19 (10,5)	9 (4,8)	123 (6,9)	118 (6,6)
Patient erhielt Eisen nur intravenös	92 (50,8)	110 (58,5)	911 (51,3)	853 (48,0)
Patient erhielt Eisen oral und intravenös	18 (9,9)	13 (6,9)	83 (4,7)	85 (4,8)
Orale Eisen-Substitution bei Baseline (mg/Woche)				
n	68	75	610	560
Mittelwert (SD)	567,33 (3379,678)	402,52 (1018,406)	114,12 (257,399)	144,54 (474,967)

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

Studie Gruppe	CI-0016		CI-0017	
	Vadadustat (N = 181)	Darbepoetin (N = 188)	Vadadustat (N = 1777)	Darbepoetin (N = 1777)
Intravenöse Eisen-Substitution bei Baseline (mg/Woche)				
n	29	20	156	159
Mittelwert (SD)	3766,55 (7606,590)	2196,85 (1812,641)	3684,40 (10025,908)	2711,47 (3648,530)
Jahre seit der CKD-Diagnose				
n	177	183	1719	1715
Mittelwert (SD)	4,84 (7,796)	4,14 (5,947)	6,73 (6,253)	6,93 (6,697)
Jahre seit Beginn der chronischen Dialyse, n (%)				
n	179	186	1775	1777
Mittelwert (SD)	0,138 (0,0883)	0,151 (0,2848)	4,004 (4,0224)	3,941 (4,0144)
Ätiologie der CKD, n (%)				
Diabetes	81 (44,8)	82 (43,6)	794 (44,7)	820 (46,1)
Bluthochdruck	79 (43,6)	85 (45,2)	892 (50,2)	908 (51,1)
Autoimmun/Glomerulonephritis/Vaskulitis	24 (13,3)	29 (15,4)	175 (9,8)	185 (10,4)
Interstitielle Nephritis/Pyelonephritis	11 (6,1)	11 (5,9)	85 (4,8)	71 (4,0)
Zystische/erbliche/kongenitale Erkrankung	7 (3,9)	8 (4,3)	69 (3,9)	63 (3,5)
Neoplasien/Tumore	0	1 (0,5)	7 (0,4)	7 (0,4)
Andere	16 (8,8)	24 (12,8)	195 (11,0)	205 (11,5)
Diabetes mellitus, n (%)				
Ja	105 (58,0)	96 (51,1)	971 (54,6)	998 (56,2)
Nein	76 (42,0)	92 (48,9)	806 (45,4)	779 (43,8)
Vorgeschichte kardiovaskulärer Erkrankungen, n (%)				
Ja	69 (38,1)	73 (38,8)	868 (48,8)	932 (52,4)
Nein	112 (61,9)	115 (61,2)	909 (51,2)	845 (47,6)
Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz, n (%)				
Ja	16 (22,9)	15 (19,5)	361 (26,7)	368 (27,2)
Nein	54 (77,1)	62 (80,5)	990 (73,3)	985 (72,8)
Unbekannt	111 <sup>1</sup>	111 <sup>1</sup>	426	424

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

Studie Gruppe	CI-0016		CI-0017	
	Vadadustat (N = 181)	Darbepoetin (N = 188)	Vadadustat (N = 1777)	Darbepoetin (N = 1777)
NYHA-Herzinsuffizienzklasse, n (%)				
Klasse 0 oder I	162 (89,5)	162 (86,2)	1545 (86,9)	1547 (87,1)
Klasse II oder III	19 (10,5)	26 (13,8)	232 (13,1)	230 (12,9)
Klasse 0	129 (71,7)	126 (67,0)	1243 (70,1)	1221 (68,9)
Klasse I	30 (16,7)	35 (18,6)	268 (15,1)	307 (17,3)
Klasse II	18 (10,0)	23 (12,2)	202 (11,4)	192 (10,8)
Klasse III	3 (1,7)	4 (2,1)	59 (3,3)	53 (3,0)
Klasse IV	0	0	0	0
Unbekannt	-	-	5	5
Systolischer Blutdruck bei Baseline (mmHg)				
n	181	188	1777	1777
Mittelwert (SD)	142,7 (21,54)	142,8 (20,23)	142,9 (23,06)	143,3 (22,26)
Diastolischer Blutdruck bei Baseline (mmHg)				
n	181	188	1777	1777
Mittelwert (SD)	76,8 (13,22)	78,8 (12,65)	76,3 (13,18)	76,4 (13,21)
Herzfrequenz bei Baseline (Schläge/Minute)				
n	181	188	1774	1776
Mittelwert (SD)	76,1 (11,00)	74,8 (10,10)	75,1 (11,21)	75,3 (11,46)
Raucherstatus, n (%)				
Niemals geraucht	118 (65,2)	128 (68,1)	1122 (63,1)	1108 (62,4)
Früher geraucht	57 (31,5)	47 (25,0)	496 (27,9)	498 (28,0)
Raucht aktuell	6 (3,3)	13 (6,9)	159 (8,9)	171 (9,6)
Gesamtcholesterin zu Baseline (mg/dl)				
n	176	186	1742	1731
Mittelwert (SD)	166,1 (45,63)	168,2 (46,37)	155,2 (42,68)	154,6 (42,29)
HDL zu Baseline (mg/dl)				
n	176	186	1743	1730
Mittelwert (SD)	46,9 (18,86)	46,1 (16,41)	45,4 (16,40)	45,5 (16,10)
LDL zu Baseline (mg/dl)				
n	168	182	1677	1669
Mittelwert (SD)	85,2 (35,98)	90,3 (38,40)	77,8 (34,57)	77,6 (34,71)
Triglyceride zu Baseline (mg/dl)				
n	176	186	1742	1731
Mittelwert (SD)	175,9 (108,50)	164,6 (107,32)	161,7 (106,38)	161,8 (119,62)
Serumglukose zu Baseline (mg/dl)				
n	181	188	1775	1777
Mittelwert (SD)	145,4 (69,08)	141,0 (72,48)	138,2 (74,64)	140,6 (72,41)

Studie Gruppe	CI-0016		CI-0017	
	Vadadustat (N = 181)	Darbepoetin (N = 188)	Vadadustat (N = 1777)	Darbepoetin (N = 1777)
C-reaktives Protein (mg/dl)				
n	177	187	1755	1738
Mittelwert (SD)	0,91 (1,707)	0,97 (1,464)	1,02 (2,005)	0,97 (1,735)
≤ 0,6 mg/dl, n (%)	116 (65,5)	119 (63,6)	1109 (63,2)	1083 (62,3)
> 0,6 mg/dl, n (%)	61 (34,5)	68 (36,4)	646 (36,8)	655 (37,7)
Vorgeschichte einer Netzhauterkrankung, n (%)				
Ja	37 (20,4)	35 (18,6)	304 (17,1)	362 (20,4)
Nein	144 (79,6)	153 (81,4)	1473 (82,9)	1415 (79,6)
1) Anzahl der Patienten war nicht dem Studienbericht zu entnehmen und wurde im Rahmen der Erstellung des vorliegenden Dossiers nachberechnet. BMI: Body-Mass-Index; CKD: Chronische Nierenerkrankung ( <i>chronic kidney disease</i> ); ESA: Erythropoese-stimulierende Agenzien; HDL: <i>High-Density-Lipoprotein</i> ; LDL: <i>Low-Density-Lipoprotein</i> ; SD: Standardabweichung ( <i>standard deviation</i> ); TIBC: Gesamteisenbindungskapazität ( <i>total iron binding capacity</i> ); TSAT: Transferrinsättigung.				

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

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

### **INNO<sub>2</sub>VATE-Studien CI-0016 und CI-0017**

Bei den Studien CI-0016 und CI-0017, welche gemeinsam als INNO<sub>2</sub>VATE-Studien bezeichnet werden, handelt es sich um randomisierte, offene, aktiv-kontrollierte Phase-III-Studien zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von oralem Vadadustat im Vergleich zu Darbepoetin für die Therapie der Anämie bei erwachsenen dialysepflichtigen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (DD-CKD). Es handelt sich dabei um Nichtunterlegenheitsstudien. Detaillierte Informationen zum Studiendesign und -methodik finden sich in Tabelle 4-306 und Tabelle 4-307.

### ***Patientenpopulation***

Die einzuschließende Studienpopulation umfasste anämische, dialysepflichtige Erwachsene mit einer CKD im Endstadium. Während in die Studie CI-0016 inzidente Dialysepatienten (Beginn der Dialyse innerhalb von 16 Wochen vor dem Screening) eingeschlossen wurden, wurden in die Studie CI-0017 ausschließlich Patienten eingeschlossen, die eine chronische Erhaltungsdialyse seit mindestens 12 Wochen vor dem Screening erhielten.

Zum Nachweis der Anämie diente in der Studie CI-0016 ein mittlerer Hb-Wert zwischen 8,0 und 11,0 g/dl, in der Studie CI-0017 ein mittlerer Hb-Wert zwischen 8,0 und 11,0 g/dl in den USA und zwischen 9,0 und 12,0 g/dl außerhalb der USA, welcher durch den Durchschnitt von zwei Hb-Werten, die von einem Zentrallabor während des Screenings gemessen wurden, bestimmt wurde. Darüber hinaus mussten andere mögliche Gründe für das Vorliegen der Anämie als die CKD ausgeschlossen sein. In diesem Zusammenhang mussten die Folat- und Vitamin B12-Messungen mindestens der unteren Normgrenze entsprechen. Zudem mussten zum Ausschluss einer Eisenmangelanämie die Werte des Serumferritins bei mindestens 100 ng/ml und die TSAT bei mindestens 20 % liegen.

Die Patientenpopulationen der beiden betrachteten Studien unterschieden sich im Hinblick auf die Vortherapie mit einem ESA. Dabei war etwa die Hälfte der eingeschlossenen Patienten der Studie CI-0016 mit einem ESA vorbehandelt, da im Zuge dieser Studie keine Einschränkung bezüglich einer vorherigen ESA-Behandlung vorgenommen wurden. Demgegenüber war im Rahmen der Studie CI-0017 eine bestehende ESA-Therapie mit einer konstanten Dosis innerhalb der letzten 6 Wochen vor oder während des Screenings ein Einschlusskriterium.

Da ESA gemäß Zulassung ausschließlich zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz eingesetzt werden [3-8], lässt eine bestehende ESA-Therapie auf das Vorliegen von Anämie-Symptomen rückschließen. Darüber hinaus ist basierend auf den in den Einschlusskriterien formulierten geringen mittleren Hb-Werten vom Vorliegen einer symptomatischen Anämie bei der Mehrheit der Patienten auszugehen.

Für die Studie CI-0016 wurden 369 Patienten in 83 Zentren in 10 Ländern eingeschlossen, für die Studie CI-0017 hingegen 3554 Patienten in 275 Zentren in 18 Ländern.

### ***Intervention und Vergleichstherapie***

In beiden Studien wurden Vadadustat im Interventionsarm und Darbepoetin im Vergleichsarm wie folgt eingesetzt.

Vadadustat wurde als 150 mg weiße bis cremefarbene, runde, bikonvexe Filmtabletten zur oralen Einnahme bereitgestellt. Die Anfangsdosis von Vadadustat betrug 300 mg/Tag, bestehend aus zwei 150-mg-Filmtabletten. Im Anschluss waren im Verlauf der Studie Dosisanpassungen auf 150, 300, 450 und 600 mg täglich möglich, um die Ziel-Hb-Werte zu erreichen oder zu halten und gleichzeitig einen übermäßigen Anstieg zu minimieren.

Darbepoetin wurde in seiner handelsüblichen Primärverpackung in Fertigspritzen als injizierbare Lösung zur intravenösen oder subkutanen Verabreichung bereitgestellt. Im Allgemeinen wurde Darbepoetin bei Patienten, die eine Hämodialyse erhielten, intravenös und bei Patienten, die eine Peritonealdialyse erhalten, subkutan verabreicht. Die Darbepoetin-Dosen konnten je nach Entscheidung des Prüfarztes und örtlicher Praxis selbst oder von medizinischem Fachpersonal in den Kliniken, der Einrichtung des Prüfzentrums oder zu Hause verabreicht werden. Die Anfangsdosis von Darbepoetin betrug in Prüfzentren in den USA 45 µg/kg 1 x wöchentlich oder 75 µg/kg alle 2 Wochen entsprechend den Vorgaben der US-amerikanischen Produktinformation und in allen Prüfzentren außerhalb der USA 45 µg/kg 1 x wöchentlich entsprechend den Angaben der europäischen SmPC. Für Patienten, die bereits vor Studienbeginn Darbepoetin erhielten, basierte die initiale Dosierung in der Studie auf dem vorherigen Dosierungsschema.

Dosisanpassungen von Vadadustat und Darbepoetin wurden mit dem Ziel vorgenommen, die jeweils geltenden Ziel-Hb-Werte zu erreichen oder zu halten und gleichzeitig einen übermäßigen Anstieg zu minimieren. Die Ziel-Hb-Werte betragen 10,0 bis 11,0 g/dl in den USA und 10,0 bis 12,0 g/dl außerhalb der USA. Da die Ziel-Hb-Werte in den USA somit innerhalb der in Europa geltenden Ziel-Werte lagen, kann eine Untertherapie der US-amerikanischen Patienten ausgeschlossen werden.

Die Dosisanpassung richtete sich nach der Hb-Konzentration und den Algorithmen für die Dosisanpassung. Die Messung des Hb-Wertes wurde in Woche 0 bis 12 alle 2 Wochen und anschließend alle 4 Wochen mittels des HemoCue® Hb-Messgerätes in einem Zentrallabor vorgenommen. Die Algorithmen zur Dosisanpassung von Vadadustat sind in Abbildung 4-2, die Algorithmen zur Dosisanpassung von Darbepoetin in Abbildung 4-3 dargestellt. Für Prüfzentren in den USA folgten die Dosisalgorithmen den jeweiligen US-amerikanischen Produktinformationen. Für alle anderen Prüfzentren wurden die Algorithmen entsprechend der jeweiligen europäischen SmPC formuliert.

Dosiserhöhungen durften maximal alle 4 Wochen erfolgen, während Dosissenkungen häufiger erlaubt waren. Im Fall von Vadadustat erfolgten Dosisanpassungen in 150-mg-Schritten, im Fall von Darbepoetin in ~25%-Schritten ausgehend von der aktuellen Dosierung. In Fällen, in denen der Prüfarzt den Dosierungsalgorithmus nicht befolgte, mussten die klinischen Umstände dokumentiert werden.



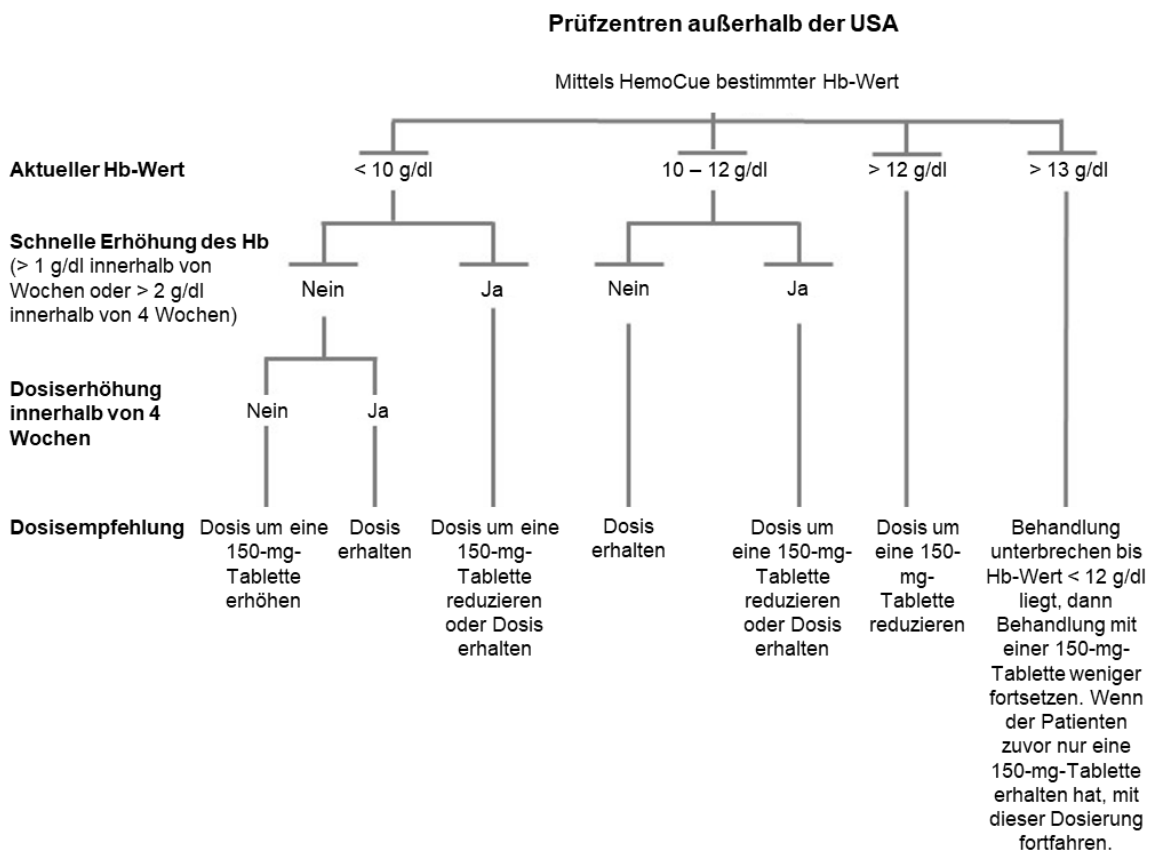
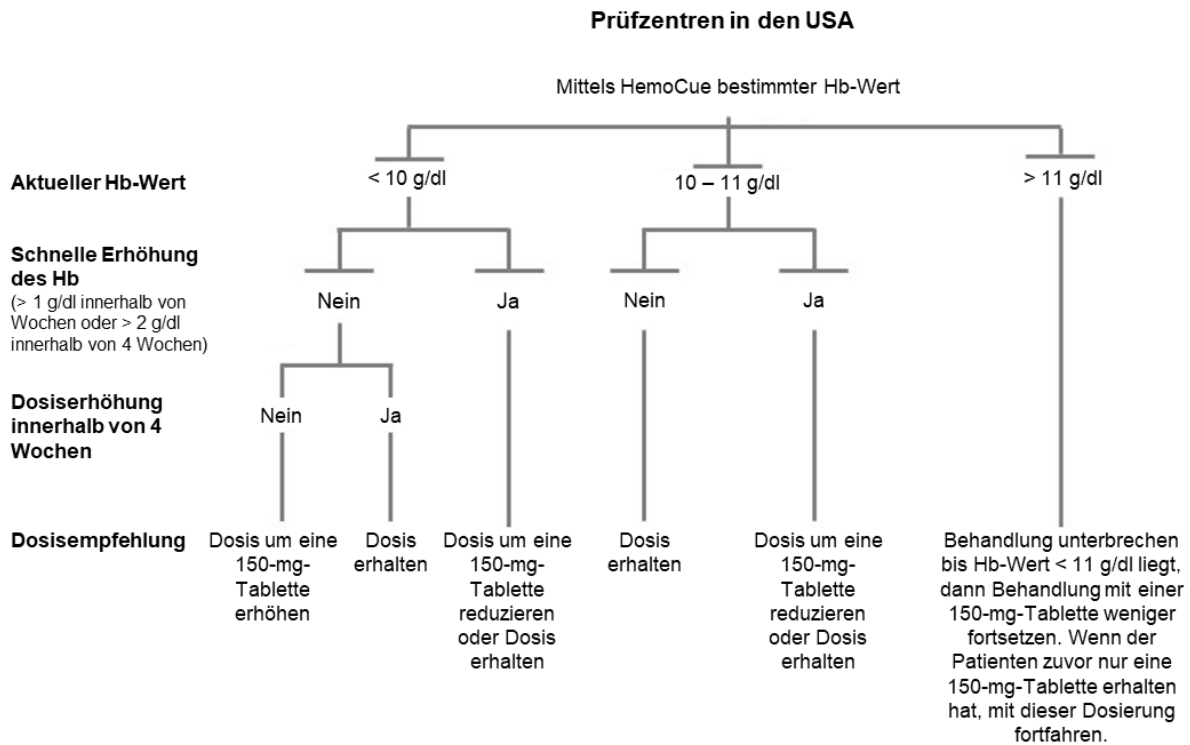


Abbildung 4-2: Algorithmen zur Dosisanpassung von Vadadustat gemäß der Studienberichte der Studien CI-0016 und CI-0017

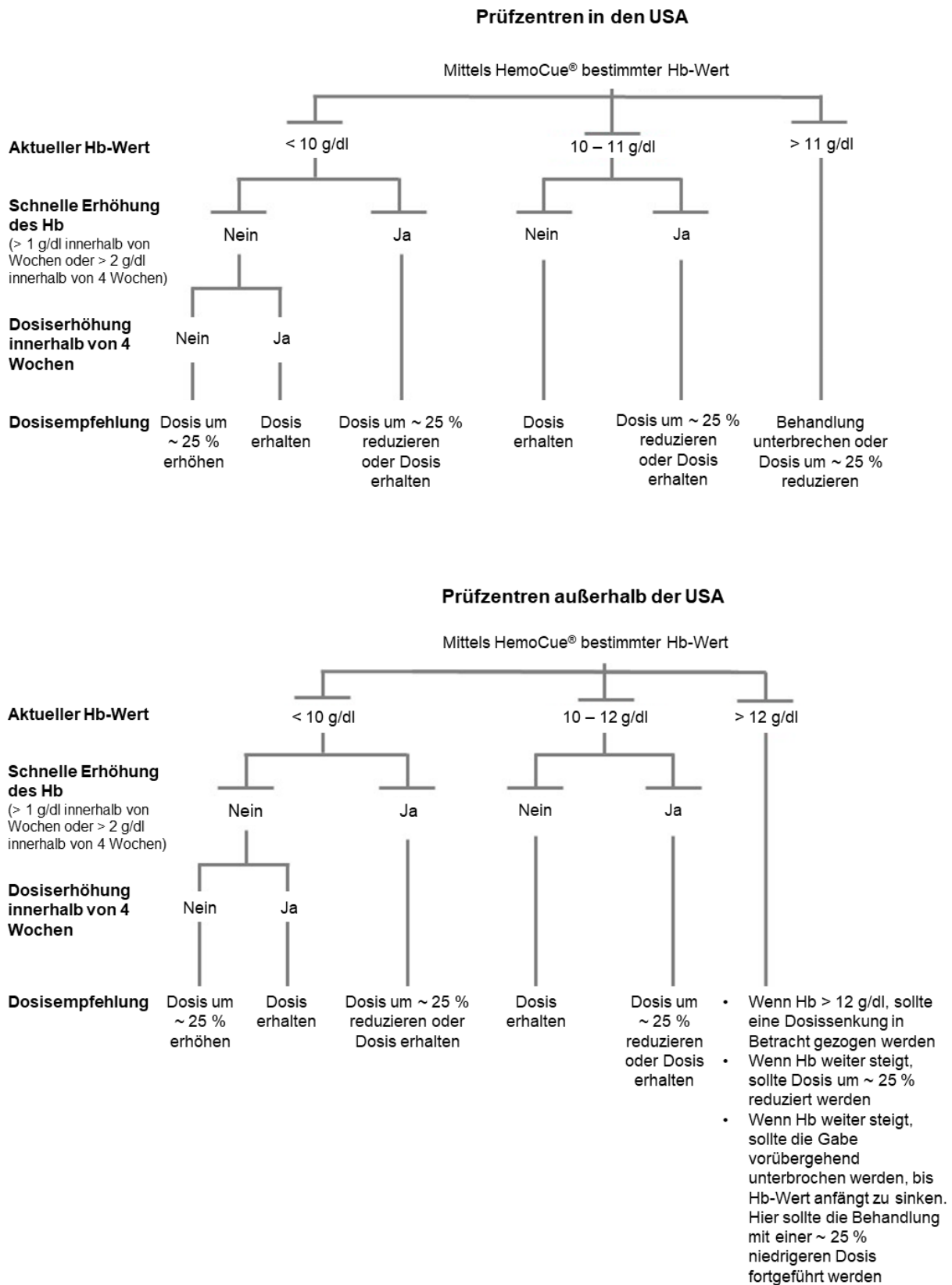


Abbildung 4-3: Algorithmen zur Dosisanpassung von Darbepoetin gemäß der Studienberichte der Studien CI-0016 und CI-0017

Neben der randomisierten Studienmedikation (Vadadustat oder Darbepoetin) verordneten die Prüfarzte in beiden Studienarmen eine Eisensupplementierung (intravenös, oral oder intradialytisch), wenn diese notwendig war, um Ferritin  $\geq 100$  ng/ml und TSAT  $\geq 20$  % zu halten. Die Verwendung von Phosphatbindern auf Eisenbasis (z. B. Eisen(III)-Citrat) war ebenfalls erlaubt.

Zudem konnte der Prüfarzt bei Bedarf in beiden Studienarmen eine *Rescue*-Therapie, bestehend aus einer Erythrozytentransfusion oder einer ESA-Behandlung, einleiten. Um die Sicherheit der Patienten zu gewährleisten und den Einsatz der *Rescue*-Maßnahmen in den Studien zu standardisieren, wurden die folgenden Leitlinien für die *Rescue*-Therapie bereitgestellt.

Bei der Entscheidung, ob ein Patient eine Erythrozytentransfusion erhalten sollte, richteten sich die Prüfarzte nach den Transfusionsrichtlinien ihrer jeweiligen Einrichtung. Im Allgemeinen sollte bei einem akuten oder schweren Blutverlust eine Erythrozytentransfusion verabreicht werden, wenn dies klinisch angezeigt war. In weniger schwerwiegenden Fällen, in denen jedoch eine Verschlechterung der Anämie oder mäßige bis schwere Symptome einer Anämie auftreten könnten, waren Erythrozytentransfusionen nach dem Ermessen des Prüfarztes bei medizinischer Notwendigkeit zulässig. Die Studienmedikation (Vadadustat oder Darbepoetin) konnte während des Transfusionszeitraums fortgesetzt werden.

Neben einer Erythrozytentransfusion war im Rahmen der Studien ab Woche 6 eine ESA-Behandlung als *Rescue*-Therapie in beiden Studienarmen zur Wiederherstellung des Hb-Wertes erlaubt. Patienten, die Darbepoetin erhielten, erhielten im Rahmen der ESA-*Rescue*-Therapie ein anderes ESA. Um sich für eine ESA-*Rescue*-Therapie zu qualifizieren, musste ein Patient beide der folgenden Bedingungen erfüllen:

- Bei dem Patienten haben sich die Symptome der Anämie (z. B. Müdigkeit, Schwäche, Kurzatmigkeit, Brustschmerzen, Verwirrung oder Schwindel) im Vergleich zum Ausgangswert verschlechtert.
- Hb-Wert des Patienten liegt  $< 9,5$  g/dl.

Erfüllte der Patient nicht die oben genannten Kriterien für eine ESA-*Rescue*-Therapie, war eine ESA-*Rescue*-Therapie dennoch zulässig, wenn sie nach dem Ermessen des Prüfarztes medizinisch notwendig war. Die ESA-*Rescue*-Therapie sollte unter Verwendung eines ESA in der jeweils zulassungskonformen Dosierung verabreicht werden. Während der ESA-*Rescue*-Therapie mussten die Patienten die Studienmedikation (Vadadustat oder Darbepoetin) vorübergehend unterbrechen. Die ESA-*Rescue*-Therapie wurde beendet, wenn der Hb-Wert mindestens bei 10,0 g/dl lag. Nach der ESA-*Rescue*-Therapie sollte die Studienmedikation in der gleichen Dosisstufe wie zuvor oder einer Dosisstufe höher wieder aufgenommen und gemäß den Dosisanpassungsalgorithmen angepasst werden.

### **Studiendesign**

Nach einer Screening-Phase von bis zu 8 Wochen wurden die Patienten, die alle Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllten, im Verhältnis 1:1 durch das

*Interactive Web Response System* (IWRS) auf Vadadustat oder Darbepoetin randomisiert. Dabei erfolgte eine Stratifizierung nach der geographischen Region (USA versus EU versus Rest der Welt), nach der NYHA-Herzinsuffizienzklasse (Klasse 0 oder I versus II oder III) und nach dem Hb-Wert zu Baseline ( $< 9,5$  versus  $\geq 9,5$  g/dl in der Studie CI-0016 und  $< 10,0$  versus  $\geq 10,0$  g/dl in der Studie CI-0017).

Im Anschluss an die Randomisierung folgten in den Wochen 0 bis 52 die Korrektur- bzw. Umstellungs- und Erhaltungsphase in der Studie CI-0016 bzw. Umstellungs- und Erhaltungsphase in der Studie CI-0017. In diesem Zeitraum erfolgte in den Wochen 0 bis 23 die anfängliche Phase der Einnahme des Studienmedikamentes, bzw. die Umstellung auf das Studienmedikament zur Aufrechterhaltung des Hb-Wertes. Darauf folgten in den Wochen 24 bis 36 der primäre und in den Wochen 40 bis 52 der sekundäre Wirksamkeitszeitraum, in denen der primäre sowie der wichtigste sekundäre Wirksamkeitsendpunkt (Änderung des mittleren Hb-Wertes von Baseline zum primären bzw. sekundären Wirksamkeitszeitraum) erhoben wurden. Darüber hinaus wurde im Zeitraum ab Baseline bis Woche 52 der Anteil der Patienten erhoben, die keine Erythrozytentransfusion erhalten haben.

Ab Woche 52 schloss sich bis zum Ende der Behandlung ein langfristiger Beobachtungszeitraum an, in welchem die Studienmedikation zur Bewertung der langfristigen Sicherheit inklusive der Erhebung von MACE fortgeführt wurde. Schließlich folgte nach dem Ende der Behandlung eine 4-wöchige Nachbeobachtungszeit zur Nachuntersuchung der Sicherheit, welche ebenfalls die Erhebung von MACE beinhaltete. Ebenfalls wurden Patienten, die das Studienmedikament absetzten, zur Bewertung von MACE bis zum Ende der Studie beobachtet.

Bei den beiden betrachteten Studien handelte es sich um ereignisgesteuerte Studien, d. h. die maximale Studiendauer war abhängig von der Anzahl der MACE-Ereignisse. Die Studien wurden gemäß der im Protokoll präspezifizierten Vorgaben beendet, sobald in beiden INNO<sub>2</sub>VATE-Studien (CI-0016 und CI-0017) insgesamt ca. 631 MACE-Ereignisse aufgetreten waren und alle eingeschlossenen Patienten die Möglichkeit hatten, ihre 13. Visite (Woche 36 +/- 5 Tage) zu absolvieren. Nachdem folglich 631 MACE-Ereignisse aufgetreten waren, leitete der Sponsor am 13.11.2019 den globalen Studienabschlussprozess für die Studie CI-0016 und am 01.10.2019 den globalen Studienabschlussprozess für die Studie CI-0017 ein.

Die Verteilung der Patienten nach Dauer der Exposition gegenüber der Studienmedikation ist in Tabelle 4-15 zusammenfassend dargestellt. Die mediane Behandlungsdauer mit Vadadustat und Darbepoetin betrug dabei in der Studie CI-0016 sowohl für die *Full Analysis Set* (FAS-) als auch für die *Safety*-Population 45,00 bzw. 50,14 Wochen. In der Studie CI-0017 betrug die mediane Behandlungsdauer für Vadadustat und Darbepoetin 56,71 bzw. 72,14 Wochen in der FAS-Population und 56,14 bzw. 72,14 Wochen in der *Safety*-Population.

Tabelle 4-15: Behandlungsdauer in der FAS-Population in den Studien CI-0016 und CI-0017

Studie Gruppe	CI-0016		CI-0017	
	Vadadustat	Darbepoetin	Vadadustat	Darbepoetin
FAS-Population				
n	178	186	1755	1759
Mittelwert (SD)	53,07 (34,294)	59,46 (35,561)	60,55 (37,618)	72,89 (36,352)
Median	45,00	50,14	56,71	72,14
Q1, Q3	29,71; 73,14	36,00; 80,14	29,57; 86,00	45,71; 99,00
Min, Max	0,4; 150,7	1,1; 169,1	0,1; 163,1	0,3; 161,9
Safety-Population				
n	179	186	1768	1769
Mittelwert (SD)	52,79 (34,409)	59,46 (35,561)	60,12 (37,816)	72,49 (36,640)
Median	45,00	50,14	56,14	72,14
Q1; Q3	28,00; 73,14	36,00; 80,14	28,86; 85,43	44,86; 98,71
Min; Max	0,4; 150,7	1,1; 169,1	0,1; 163,1	0,1; 161,9
FAS: Full Analysis Set; SD: Standardabweichung (standard deviation); Q: Quantil				

### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studienpopulationen der beiden INNO<sub>2</sub>VATE-Studien CI-0016 und CI-0017 sowie die eingesetzte Studienmedikation sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

So entfiel auf die Ethnie „weiß“ mit etwa 74 % bzw. 63 % der Population der CI-0016 bzw. der CI-0017 ein Großteil der Patienten. Zur Abschätzung der Übertragbarkeit des Durchschnittsalters, der Geschlechterverteilung sowie der Verteilung des Dialysetyps wurden die Daten des IQTIG Jahresberichts 2019 zur Qualität in der Dialyse herangezogen [48]. Dabei gilt es zu beachten, dass im Rahmen des herangezogenen Berichtes alle dialysepflichtigen CKD-Patienten betrachtet werden, wobei keine nähere Eingrenzung auf Patienten mit symptomatischer Anämie erfolgt. Aufgrund des hohen Anteils dialysepflichtiger Patienten von etwa 83 %, welche eine ESA-Therapie erhalten und somit gemäß Zulassung eine symptomatische Anämie aufweisen müssen, stellen die genannten Daten dennoch eine valide Informationsgrundlage dar [3-8, 48, 49]. Alle betrachteten Charakteristika entsprachen hinreichend der deutschen Versorgungsrealität. Gemäß den Angaben des IQTIG lag das mittlere Alter der dialysepflichtigen CKD-Patienten in Deutschland bei ca. 67 Jahren [48]. Das Durchschnittsalter der Studienpopulation der Studien CI-0016 und CI-0017 unterschied sich nur leicht mit ca. 56,0 (± 14,69) Jahren bzw. 58,1 (± 13,85) Jahren. Ebenfalls entsprach die Geschlechterverteilung in den beiden Studien dem deutschen Versorgungskontext. Den Angaben des IQTIG zufolge sind etwa 61 % der dialysepflichtigen CKD-Patienten in Deutschland männlich und etwa 39 % weiblich [48]. In den Studien CI-0016 und CI-0017 war mit einer Verteilung von 60 % bzw. 56 % männlichen und 40 % bzw. 44 % weiblichen Patienten eine vergleichbare Geschlechterverteilung gegeben. Schließlich spiegelte auch die Verteilung des verwendeten Typs der Dialyse (Hämo- oder Peritonealdialyse) in den Studien

die deutsche Versorgungsrealität wider. Gemäß den Angaben des IQTIG erhalten in Deutschland etwa 94 % eine Hämo- und etwa 6 % eine Peritonealdialyse [50]. Bei den Studien CI-0016 und CI-0017 erhielten im Mittel 89,8 % bzw. 92,3 % bei Studieneinschluss eine Hämodialyse und 10,2 % bzw. 7,7 % eine Peritonealdialyse.

Neben der Studienpopulation ist ebenfalls die im Rahmen der INNO<sub>2</sub>VATE-Studien eingesetzte Medikation auf den deutschen Versorgungskontext hinreichend übertragbar. Zwar unterscheiden sich die Empfehlungen hinsichtlich der Ziel-Hb-Werte und damit auch der Algorithmen zur Dosisanpassung von Vadadustat und Darbepoetin in Europa und den USA, jedoch erfüllen die Studien die daraus hervorgehenden Vorgaben der EMA, nach denen mindestens 30 – 40 % der Patienten gemäß der europäischen SmPC behandelt werden sollten [51]. In der Studie CI-0016 wurden 53,9 % der Patienten gemäß der US-amerikanischen Produktinformationen und 46,1 % gemäß der europäischen SmPC behandelt. In der Studie CI-0017 wurden 61,2 % der Patienten gemäß der US-amerikanischen Produktinformationen und 38,8 % gemäß der europäischen SmPC behandelt. Infolgedessen sind die Studienergebnisse gemäß den Anforderungen der EMA als repräsentativ für die EU anzusehen. Darüber hinaus ist anzumerken, dass sich der Ziel-Hb-Wertbereich in den USA mit 10,0 – 11,0 g/dl innerhalb des europäischen Ziel-Hb-Wertbereiches von 10,0 – 12,0 g/dl befindet. Demgemäß kann aus europäischer Sicht eine Untertherapie der gemäß der US-amerikanischen Produktinformationen behandelten Studienteilnehmer ausgeschlossen werden. Zudem zeigen die in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellten Subgruppenergebnisse nach Region bzw. Ziel-Hb-Wert nur vereinzelt Heterogenität. Somit kann die allgemeine Versorgungssituation der Studienteilnehmer als vergleichbar zur Versorgungssituation in Europa bzw. Deutschland angesehen werden.

Zusammenfassend kann von einer guten Übertragbarkeit der Studienergebnisse der INNO<sub>2</sub>VATE-Studien CI-0016 und CI-0017 auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

#### **4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene**

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
CI-0016	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
CI-0017	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei den beiden INNO<sub>2</sub>VATE-Studien CI-0016 und CI-0017 handelt es sich um randomisierte, offene, sponsorverblindete, aktiv-kontrollierte, globale, multizentrische Phase-III-Studien.

Die in Frage kommenden Patienten wurden mittels permutierter Blockrandomisierung im Verhältnis 1:1 über das IWRS entweder auf Vadadustat oder Darbepoetin randomisiert. Die Studienteams von Prüfer, Sponsor und Auftragsforschungsinstitut wussten nicht, welche Behandlung als nächstes zugewiesen wurde.

Aufgrund der unterschiedlichen Darreichungsformen und Behandlungsfrequenzen erfolgte keine Verblindung der Patienten und der direkt behandelnden Personen. Die Subjektivität der Dosisanpassung der Studienmedikamente wurde verringert, indem die Anpassungen auf Grundlage der Hb-Konzentration und der in Abbildung 4-2 und Abbildung 4-3 dargestellten Algorithmen zur Dosisanpassung erfolgten.

Das offene Studiendesign führt im vorliegenden Kontext zu keiner relevanten Erhöhung des Verzerrungspotenzials, da der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie anhand von objektiven Laborwerten erhoben wurde. Zudem wurde im Rahmen der Studien keine gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben, deren Ergebnisse durch das offene Studiendesign potenziell hätten beeinflusst werden können. Darüber hinaus beinhaltete die Studie eine verblindete Beurteilung von MACE, den Einsatz eines unabhängigen Datenüberwachungskomitees und einen identischen Zeitplan für Besuche, Verfahren und Bewertungen für beide Behandlungsgruppen. Des Weiteren waren die Studienteams des Sponsors und des Auftragsforschungsinstituts für die gemäß der Behandlung aggregierten Analysen verblindet, um Verzerrungen weiter zu minimieren. Außerdem blieb das Endpunktbewertungskomitee während des gesamten Studienverlaufs verblindet.

Infolgedessen wird eine Verblindung der Patienten und behandelnden Personen im Rahmen der vorliegenden Studien nicht als wesentlich betrachtet.

## Fazit

In Anbetracht der aufgeführten Aspekte wird das Verzerrungspotenzial der Studien CI-0016 und CI-0017 als gering eingestuft.

### 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 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	CI-0016	CI-0017	Meta-Analyse
<b>Nutzendimension</b>			
<b>Endpunkt</b>			
<b>Mortalität</b>			
Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache <sup>1</sup>	ja	ja	ja
Zeit bis zum kardiovaskulären Tod <sup>1</sup>	ja	ja	ja
<b>Morbidität</b>			
Anteil der Patienten, die zwischen Baseline und Woche 52 keine Erythrozytentransfusion erhalten haben	ja	ja	ja
<u>Ergänzende Darstellung</u> : Änderung des mittleren Hb-Wertes von Baseline zum primären Wirksamkeitszeitraum (Woche 24 bis 36) <sup>2</sup>	ja	ja	nein <sup>3</sup>
<u>Ergänzende Darstellung</u> : Änderung des mittleren Hb-Wertes von Baseline zum sekundären Wirksamkeitszeitraum (Woche 40 bis 52) <sup>2</sup>	ja	ja	nein <sup>3</sup>
<b>Sicherheit – Allgemeine Sicherheit</b>			
UE (Gesamtrate)	ja	ja	ja
Schwere UE (Gesamtrate)	ja	ja	ja
SUE (Gesamtrate)	ja	ja	ja
Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE	ja	ja	ja
<b>Sicherheit – UE von besonderem Interesse</b>			
Überempfindlichkeit	ja	ja	ja
Hyperkaliämie	ja	ja	ja
Verschlechterung der Hypertonie	ja	ja	ja
Lebertoxizität	ja	ja	ja
Pulmonale Hypertonie	ja	ja	ja
Herzklappenerkrankung	ja	ja	ja



Erkrankung der Nebenniere	ja	ja	ja
Malignität	ja	ja	ja
Kongestives Herzversagen	ja	ja	ja
Netzhautbezogene UE	ja	ja	ja
<b>Sicherheit - Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)</b>			
Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis definiert als Tod jeglicher Ursache, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall <sup>1</sup>	ja	ja	ja
Zeit bis zum kardiovaskulären Tod, nicht-tödlichen Myokardinfarkt oder nicht-tödlichen Schlaganfall <sup>1</sup>	ja	ja	ja
Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz <sup>1</sup>	ja	ja	ja
Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis <sup>1</sup>	ja	ja	ja
Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen <sup>1</sup>	ja	ja	ja
Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis <sup>1</sup>	ja	ja	ja
Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen <sup>1</sup>	ja	ja	ja
Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Myokardinfarkt <sup>1</sup>	ja	ja	ja
Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Schlaganfall <sup>1</sup>	ja	ja	ja
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz <sup>1</sup>	ja	ja	ja
Zeit bis zum Eintreten eines thromboembolischen Ereignisses <sup>1</sup>	ja	ja	ja
Zeit bis zur ersten arteriellen Thrombose <sup>1</sup>	ja	ja	ja
Zeit bis zur ersten tiefen Venenthrombose <sup>1</sup>	ja	ja	ja
Zeit bis zur ersten Lungenembolie <sup>1</sup>	ja	ja	ja
Zeit bis zur ersten Gefäßzugangsthrombose <sup>1</sup>	ja	ja	ja
<p>1) Ereignisse dieses Endpunktes unterlagen der Bewertung durch ein unabhängiges, verblindetes Endpunktbewertungskomitee.</p> <p>2) Die Messung der Hb-Werte erfolgte durch ein Zentrallabor.</p> <p>3) Endpunkte stellen die primären bzw. wichtigsten sekundären Endpunkte der Studien CI-0016 und CI-0017 dar. Aufgrund der im Rahmen der G-BA-Beratung vom 10. Januar 2019 (Beratungsanforderung 2018-B-239) festgestellten fehlenden Patientenrelevanz werden sie im vorliegenden Dossier ausschließlich ergänzend dargestellt [2].</p> <p>Hb: Hämoglobin; MACE: schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (<i>major adverse cardiovascular events</i>); SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse</p>			

#### 4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

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

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

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

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

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten

Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
  - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
  - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### 4.3.1.3.1.1 Mortalität

##### 4.3.1.3.1.1.1 Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache

Tabelle 4-18: Operationalisierung des Endpunkts „Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache“

Studie	Operationalisierung
CI-0016 / CI-0017	<p>Der Endpunkt „Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache“ wurde anhand der in der jeweiligen Studie aufgetretenen Todesfälle im Rahmen der Sicherheitsanalysen erhoben. Dabei wurde die Zeit von der Randomisierung bis zum bestätigten Tod erhoben, wobei alle Todesfälle unabhängig von der Todesursache berücksichtigt wurden.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkt:</b> Der Endpunkt wurde ab der Randomisierung bis 4 Wochen nach dem Ende des Behandlungszeitraums erhoben.</p> <p><b>Analysepopulation:</b> Für die Sicherheitsanalysen, unter welche auch die Auswertung der Mortalität fiel, wurde die <i>Safety</i>-Population herangezogen. Die <i>Safety</i>-Population bestand aus allen Patienten in der randomisierten Population, die mindestens eine Dosis des Studienmedikamentes erhalten haben. Die Analysen dieser Population basierten auf der tatsächlich erhaltenen Behandlung.</p> <p><b>Darstellung der Ergebnisse im Dossier:</b> Es werden Ereigniszeitanalysen für die Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache dargestellt.</p>

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

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

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CI-0016	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
CI-0017	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Zwar erfolgte keine Verblindung der Endpunkterheber, doch ist der Eintritt des Todes jeglicher Ursache ein objektives Kriterium, welches nicht vom Wissen des Endpunkterhebers über die Behandlungszuteilung beeinflusst werden kann.

Die Auswertung des Endpunktes basierte auf der *Safety*-Population, jedoch wich diese in beiden Studien nur marginal von der randomisierten Population ab, weshalb die Abweichung vom ITT-Prinzip als vernachlässigbar gering eingestuft wird.

Da es zudem keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, gab, wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunktes „Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache“ als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache“ aus der Studie CI-0016 für das zu bewertende Arzneimittel

CI-0016 - Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache (Wochen)						
Gesamtpopulation ( <i>Safety</i> )						
Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95%-KI]	HR [95%-KI]	p-Wert
Vadadustat	179	15 (8,4)	164 (91,6)	NA [NA; NA]	0,78 [0,39; 1,56]	0,5115
Darbepoetin	186	20 (10,8)	166 (89,2)	NA [NA; NA]		
Post-hoc-Analyse: Berechnung des Medians mittels Kaplan-Meier-Schätzer, Berechnung der Hazard Ratios mittels Cox-Regression, Berechnung des p-Wertes mittels Log-Rank-Test.						

CI-0016 - Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache (Wochen)						
Gesamtpopulation (Safety)						
Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95%-KI]	HR [95%-KI]	p-Wert
N: Anzahl an Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht auswertbar						

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache“ aus der Studie CI-0017 für das zu bewertende Arzneimittel

CI-0017 - Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache (Wochen)						
Gesamtpopulation (Safety)						
Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95%-KI]	HR [95%-KI]	p-Wert
Vadadustat	1768	276 (15,6)	1492 (84,4)	NA [NA; NA]	0,96 [0,82; 1,14]	0,5811
Darbepoetin	1769	290 (16,4)	1479 (83,6)	NA [165,71; NA]		
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des Medians mittels Kaplan-Meier-Schätzer, Berechnung der Hazard Ratios mittels Cox-Regression, Berechnung des p-Wertes mittels Log-Rank-Test</i>						
N: Anzahl an Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht auswertbar						

Im Zeitraum ab der Randomisierung bis zum Ende der Studie verstarben in der Studie CI-0016 im Vadadustat-Arm 8,4 %, im Darbepoetin-Arm 10,8 % der Patienten (Tabelle 4-20). Dabei zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 0,78 [0,39; 1,56], p = 0,5115).

In der Studie CI-0017 verstarben im genannten Zeitraum 15,6 % der Patienten im Vadadustat- und 16,4 % der Patienten im Darbepoetin-Arm (Tabelle 4-21). Dabei liegt ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Studienarmen vor (HR [95%-KI]: 0,96 [0,82; 1,14], p = 0,5811).

Eine Schätzung des medianen Gesamtüberlebens ist nicht möglich, da in beiden Studien nicht genügend Ereignisse erreicht wurden (Abbildung 4-4 und Abbildung 4-5).

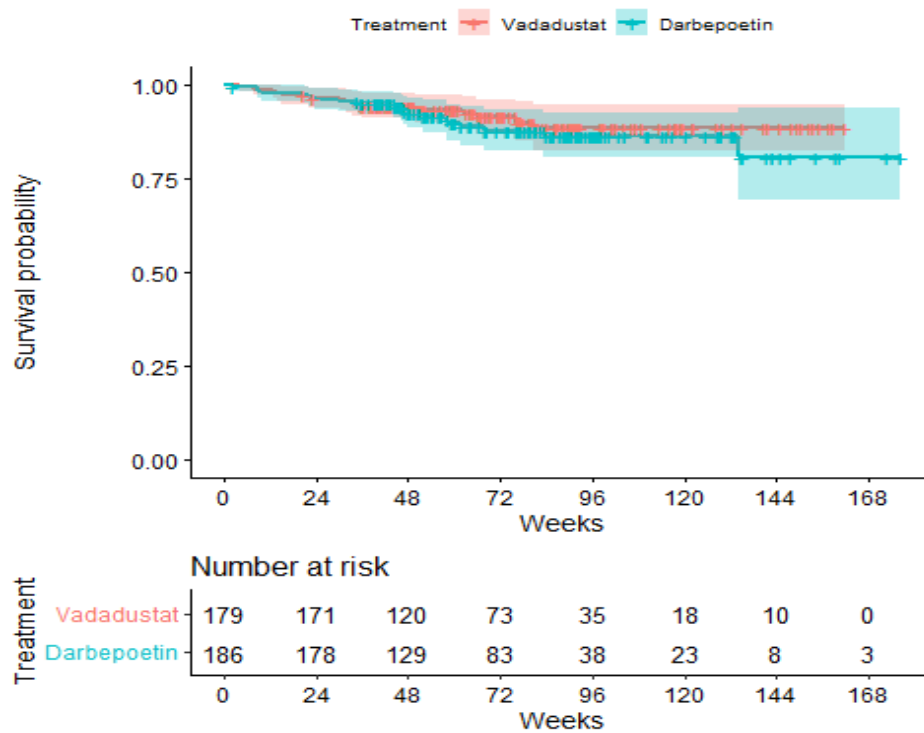


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für die „Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache“ in der Studie CI-0016

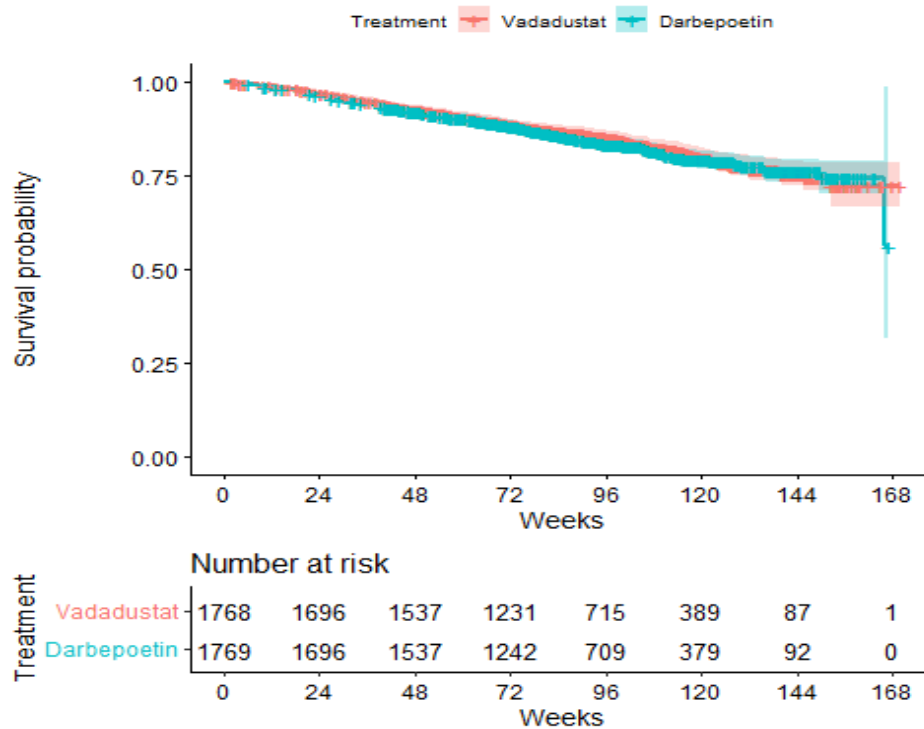


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für die „Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache“ in der Studie CI-0017



Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

### Meta-Analyse

Da die Studien CI-0016 und CI-0017 die gleiche Fragestellung adressieren und eine ausreichende methodische und medizinische Vergleichbarkeit aufweisen, ist im Folgenden eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse des Endpunktes „Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache“ dargestellt. Detaillierte Angaben zur Methodik der durchgeführten Meta-Analyse sind unter Abschnitt 4.2.5.3 angegeben.

Da im Rahmen des vorliegenden Dossiers eine Meta-Analyse aggregierter Daten aus den beiden genannten Einzelstudien und keine Analyse basierend auf individuellen Patientendaten (IPD-Meta-Analyse, *individual patient data meta-analysis*) durchgeführt wurde, ist eine Darstellung einer Kaplan-Meier-Kurve an dieser Stelle nicht möglich.

Die Beurteilung der Heterogenität erfolgte anhand der Berechnung des Cochrans Q,  $I^2$  und der Between-Study-Varianz. Da sich anhand der Heterogenitätstests keine Heterogenität für den betrachteten Effektschätzer zeigt ( $I^2 = 0\%$ ,  $\tau^2 = 0\%$ ,  $p > 0,05$ ), ist die nachfolgende meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse sachgerecht (Abbildung 4-6).

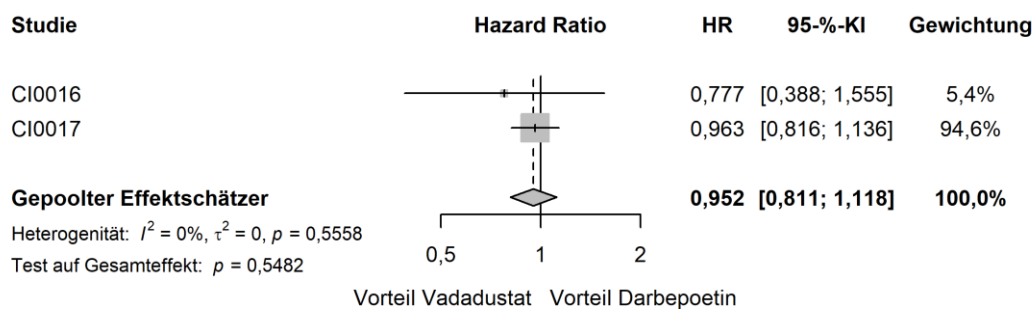


Abbildung 4-6: Forest Plot der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache“

Tabelle 4-22: Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache“

Meta-Analyse - Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache (Wochen)					
Gesamtpopulation (Safety)					
Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	HR [95%-KI]	p-Wert
Vadadustat	1947	291 (14,9)	1656 (85,0)	0,95 [0,81; 1,12]	0,5482
Darbepoetin	1955	310 (15,9)	1645 (84,1)		
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum Hazard Ratio, Berechnung des Hazard Ratios mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>					
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall.					

Die Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache“ bestätigt die Ergebnisse der Einzelstudien. Wie aus Tabelle 4-22 ersichtlich wird, verstarben im Zeitraum ab der Randomisierung bis zum Ende der jeweiligen Studie 14,9 % bzw. 15,9 % der gepoolten Vadadustat bzw. Darbepoetin behandelten Patienten, wobei sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zeigt (HR [95%-KI]: 0,95 [0,81; 1,12], p = 0,5482).

### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien CI-0016 und CI-0017 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Somit ist ebenfalls eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.

#### 4.3.1.3.1.2 Zeit bis zum kardiovaskulären Tod

Tabelle 4-23: Operationalisierung des Endpunkts „Zeit bis zum kardiovaskulären Tod“

Studie	Operationalisierung
CI-0016 / CI-0017	<p>Die in der jeweiligen Studie aufgetretenen Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitsanalysen untersucht. Dabei wurde die Zeit von der Randomisierung bis zum bestätigten Tod erhoben. Ein unabhängiges, verblindetes Endpunktbewertungskomitee entschied anhand des zugrundeliegenden Krankheitsprozesses, ob die Todesursache als kardiovaskulär, nicht-kardiovaskulär oder unbekannt einzustufen war.</p> <p>Dem kardiovaskulären Tod wurden Todesfälle zugeordnet, die in die folgenden Kategorien fielen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tödlicher Myokardinfarkt</li> <li>• Tödliches Herzversagen</li> </ul>

- Tödlicher Schlaganfall
- Tödliche Lungenembolie
- Plötzlicher Tod (unerwartetes Eintreten des Todes bei einer ansonsten stabilen Person)
- Vermuteter plötzlicher Tod (unerwartetes Eintreten des Todes bei einer ansonsten stabilen Person, die zuletzt 24 Stunden zuvor lebend gesehen wurde, mit Umständen, die auf einen plötzlichen Tod hindeuten)
- Todesfälle im Zusammenhang mit kardiovaskulären Eingriffen (Tod, der während eines kardiovaskulären Eingriffs oder infolge von Komplikationen im Zusammenhang mit einem kardiovaskulären Eingriff, in der Regel innerhalb von 14 Tagen, eingetreten ist)
- Anderer kardiovaskulärer Tod (Tod infolge einer spezifisch dokumentierten kardiovaskulären Ursache, die nicht in der obigen Liste aufgeführt ist)
- Vermuteter kardiovaskulärer Tod (Tod, der wahrscheinlich auf eine kardiovaskuläre Ursache zurückzuführen ist und bei dem die verfügbaren klinischen Daten nicht ausreichen, um eine spezifischere Todesursache zu nennen)

Todesfälle, bei denen keine ausreichenden Daten zur Verfügung standen, um eine fundierte Unterscheidung zwischen kardiovaskulären und nicht-kardiovaskulären Todesursachen durchzuführen, wurden als Tod unbekannter Ursache klassifiziert.

**Erhebungszeitpunkt:**

Der Endpunkt wurde ab der Randomisierung bis 4 Wochen nach dem Ende des Behandlungszeitraums erhoben.

**Analysepopulation:**

Für die Sicherheitsanalysen, unter welche auch die Auswertung der Mortalität fiel, wurde die *Safety*-Population herangezogen. Die *Safety*-Population bestand aus allen Patienten in der randomisierten Population, die mindestens eine Dosis des Studienmedikamentes erhalten haben. Die Analysen dieser Population basierten auf der tatsächlich erhaltenen Behandlung.

**Darstellung der Ergebnisse im Dossier:**

Es werden Ereigniszeitanalysen für die Zeit bis zum kardiovaskulären Tod dargestellt.

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

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

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Zeit bis zum kardiovaskulären Tod“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CI-0016	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
CI-0017	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei den Studien CI-0016 und CI-0017 handelt es sich um offene, sponsorverblindete Phase-III-Studien. Somit erfolgte zwar keine Verblindung der Endpunkterheber, doch wurde ein unabhängiges Endpunktbewertungskomitee eingesetzt, um sicherzugehen, dass unter anderem mortalitätsbezogene Endpunkte auf verblindeter Basis und einheitlich nach denselben Kriterien bewertet wurden. In diesem Zusammenhang entschied das Endpunktbewertungskomitee anhand des zugrundeliegenden Krankheitsprozesses, ob die Todesursache als kardiovaskulär einzustufen war. Infolgedessen war eine objektive Bewertung des Endpunktes sichergestellt.

Die Auswertung des Endpunktes basierte zwar auf der *Safety*-Population, jedoch wick diese in beiden Studien nur marginal von der randomisierten Population ab, weshalb die Abweichung vom ITT-Prinzip als vernachlässigbar gering eingestuft wird.

Da es zudem keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, gab, wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunktes „Zeit bis zum kardiovaskulären Tod“ als niedrig eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum kardiovaskulären Tod“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum kardiovaskulären Tod“ aus der Studie CI-0016 für das zu bewertende Arzneimittel

CI-0016 - Zeit bis zum kardiovaskulären Tod							
Gesamtpopulation (Safety)							
Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	CIF W52 [95%-KI]	CIF W104 [95%-KI]	CIF W156 [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Vadadustat	179	9 (5,0)	170 (95,0)	0,05 [0,03; 0,10]	0,05 [0,03; 0,10]	0,05 [0,03; 0,10]	1,10 [0,45; 2,67] 0,9527
Darbepoetin	186	10 (5,4)	176 (94,6)	0,02 [0,01; 0,06]	0,07 [0,03; 0,13]	0,13 [0,04; 0,28]	
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Wertes mittels Gray-Test für konkurrierende Risiken, Berechnung der Hazard Ratios mittels Proportional-Subdistribution-Hazard-Regressionsmodell, Kumulative Inzidenzfunktionen (CIF) stellen die Wahrscheinlichkeit des Auftretens des Endpunktes in Konkurrenz zu den übrigen Risiken für die entsprechende Woche (W) dar.</i>							
N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; CIF: Kumulative Inzidenzfunktion; HR: Hazard Ratio; W: Woche; KI: Konfidenzintervall							

Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum kardiovaskulären Tod“ aus der Studie CI-0017 für das zu bewertende Arzneimittel

CI-0017 - Zeit bis zum kardiovaskulären Tod							
Gesamtpopulation (Safety)							
Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	CIF W52 [95%-KI]	CIF W104 [95%-KI]	CIF W156 [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Vadadustat	1768	141 (8,0)	1627 (92,0)	0,04 [0,03; 0,05]	0,09 [0,07; 0,10]	0,12 [0,10; 0,14]	0,96 [0,76; 1,20] 0,6281
Darbepoetin	1769	150 (8,5)	1619 (91,5)	0,05 [0,04; 0,06]	0,09 [0,08; 0,10]	0,12 [0,10; 0,14]	
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Wertes mittels Gray-Test für konkurrierende Risiken, Berechnung der Hazard Ratios mittels Proportional-Subdistribution-Hazard-Regressionsmodell, Kumulative Inzidenzfunktionen (CIF) stellen die Wahrscheinlichkeit des Auftretens des Endpunktes in Konkurrenz zu den übrigen Risiken für die entsprechende Woche (W) dar.</i>							
N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; CIF: Kumulative Inzidenzfunktion; HR: Hazard Ratio; W: Woche; KI: Konfidenzintervall							

Im Zeitraum ab der Randomisierung bis zum Ende der Studie verstarben in der Studie CI-0016 im Vadadustat-Arm 5,0 %, im Darbepoetin-Arm 5,4 % der Patienten an einer kardiovaskulären Ursache (Tabelle 4-25). Dabei zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,10 [0,45; 2,67], p = 0,9527).

In der Studie CI-0017 verstarben im genannten Zeitraum 8,0 % der Patienten im Vadadustat- und 8,5 % der Patienten im Darbepoetin-Arm an einer kardiovaskulären Ursache (Tabelle 4-26). Dabei liegt ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Studienarmen vor (HR [95%-KI]: 0,96 [0,76; 1,20],  $p = 0,6281$ ).

Da der nicht-kardiovaskuläre Tod bzw. der Tod unbekannter Ursache konkurrierende Ereignisse für den kardiovaskulären Tod darstellen, ist eine Ermittlung des Medians mittels Kaplan-Meier-Schätzer, die Berechnung des Hazard Ratios mittels Cox-Regression und die Berechnung des p-Wertes mittels Log-Rang-Test an dieser Stelle nicht möglich. Gemäß den Allgemeinen Methoden des IQWiG müssen in Fällen wie diesem, spezielle Methoden der Überlebenszeitanalyse für konkurrierende Risiken angewendet werden. Eine gewöhnliche Kaplan-Meier-Kurve würde zu einer Überschätzung des absoluten Risikos führen [33]. Infolgedessen wurden kumulative Inzidenzfunktionen (CIF) angewendet, welche die Wahrscheinlichkeit des Auftretens des Endpunktes in Konkurrenz zu den übrigen Risiken für den angegebenen Zeitpunkt beschreiben. Die Berechnung des Hazard Ratios erfolgte mittels des Proportional-Subdistribution-Hazard-Regressionsmodells, die Berechnung des p-Wertes mittels Gray-Test für konkurrierende Risiken. Ergänzend wurden kumulative Inzidenzkurven in Anhang 4-G dargestellt.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

### **Meta-Analyse**

Da die Studien CI-0016 und CI-0017 die gleiche Fragestellung adressieren und eine ausreichende methodische und medizinische Vergleichbarkeit aufweisen, ist im Folgenden eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse des Endpunktes „Zeit bis zum kardiovaskulären Tod“ dargestellt. Detaillierte Angaben zur Methodik der durchgeführten Meta-Analyse sind unter Abschnitt 4.2.5.3 angegeben.

Die Beurteilung der Heterogenität erfolgte anhand der Berechnung des Cochrans Q,  $I^2$  und der Between-Study-Varianz. Da sich anhand der Heterogenitätstests keine Heterogenität für den betrachteten Effektschätzer zeigt ( $I^2 = 0 \%$ ,  $\tau^2 = 0 \%$ ,  $p > 0,05$ ), ist die nachfolgende meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse sachgerecht (Abbildung 4-7).

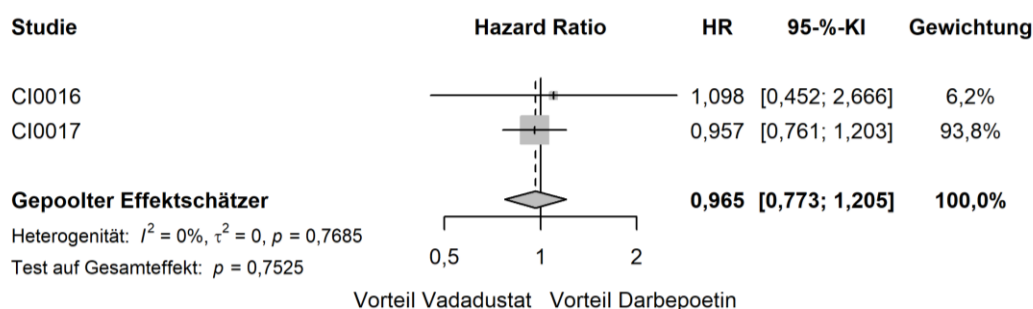


Abbildung 4-7: Forest Plot der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „Zeit bis zum kardiovaskulären Tod“

Tabelle 4-27: Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „Zeit bis zum kardiovaskulären Tod“

Meta-Analyse - Zeit bis zum kardiovaskulären Tod					
Gesamtpopulation (Safety)					
Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	HR [95%-KI]	p-Wert
Vadadustat	1947	150 (7,7)	1797 (92,3)	0,96 [0,77; 1,20]	0,7525
Darbepoetin	1955	160 (8,2)	1795 (91,8)		
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum Hazard Ratio, Berechnung des Hazard Ratios mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>					
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall					

Die Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „Zeit bis zum kardiovaskulären Tod“ bestätigt die Ergebnisse der Einzelstudien. Wie aus Tabelle 4-27 ersichtlich wird, erlitten im Zeitraum ab der Randomisierung bis zum Ende der jeweiligen Studie 7,7 % bzw. 8,2 % der gepoolten Vadadustat bzw. Darbepoetin behandelten Patienten einen kardiovaskulären Tod, wobei sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zeigt (HR [95%-KI]: 0,96 [0,77; 1,20],  $p = 0,7525$ ).

### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien CI-0016 und CI-0017 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Somit ist ebenfalls eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.

#### 4.3.1.3.1.2 Morbidität

##### 4.3.1.3.1.2.1 Anteil der Patienten, die zwischen Baseline und Woche 52 keine Erythrozytentransfusion erhalten haben

Tabelle 4-28: Operationalisierung des Endpunkts Anteil der Patienten, die zwischen Baseline und Woche 52 keine Erythrozytentransfusion erhalten haben

Studie	Operationalisierung
CI-0016 / CI-0017	<p>Erythrozytentransfusionen waren, neben einer ESA-<i>Rescue</i>-Therapie, in beiden Studienarmen im Rahmen einer <i>Rescue</i>-Therapie erlaubt. Um die Sicherheit der Patienten zu gewährleisten und den Einsatz der <i>Rescue</i>-Therapie zu standardisieren, wurden entsprechende Leitlinien bereitgestellt.</p> <p>Bei der Entscheidung, ob ein Patient transfundiert werden soll, richteten sich die Prüfarzte nach den Transfusionsrichtlinien der jeweiligen Einrichtung. Im Allgemeinen sollte bei einem akuten oder schweren Blutverlust eine Erythrozytentransfusion verabreicht werden, wenn dies klinisch angezeigt war. In weniger schwerwiegenden Fällen, in denen jedoch eine Verschlechterung der Anämie oder mäßige bis schwere Symptome der Anämie auftreten konnten, waren Erythrozytentransfusionen nach Ermessen des Prüfarztes zulässig, wenn dieser sie als medizinisch notwendig erachtete. Die Gründe für eine Erythrozytentransfusion wurden im entsprechenden Prüfbogen festgehalten (z. B. Verschlechterung der Anämie aufgrund der CKD, Blutverlust, Operationen etc.).</p> <p><b>Erhebungszeitpunkt:</b> Der Endpunkt wurde ab Baseline (Woche 0) bis zum Ende der Erhaltungsphase (Woche 52) erhoben.</p> <p><b>Analysepopulation:</b> Für die Auswertung des Endpunktes wurde die randomisierte Population herangezogen, wobei nur Patienten miteinbezogen wurden, die mindestens eine Dosis des zugeteilten Studienmedikaments erhalten haben.</p> <p><b>Darstellung der Ergebnisse im Dossier:</b> Es werden Responderanalysen zum Anteil der Patienten, die zwischen Baseline und Woche 52 keine Erythrozytentransfusion erhalten haben, dargestellt.</p>

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

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



Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anteil der Patienten, die zwischen Baseline und Woche 52 keine Erythrozytentransfusion erhalten haben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CI-0016	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
CI-0017	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Trotz des offenen Studiendesigns ist nicht davon auszugehen, dass das Wissen des Prüfarztes über die Behandlungszuteilung Einfluss auf die Entscheidung über den Einsatz einer Erythrozytentransfusion hatte, da sich diese nach den Transfusionsrichtlinien der jeweiligen Einrichtung richtete. Darüber hinaus wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, liegen nicht vor. Somit wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Anteil der Patienten, die zwischen Baseline und Woche 52 keine Erythrozytentransfusion erhalten haben“ als niedrig eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten, die zwischen Baseline und Woche 52 keine Erythrozytentransfusion erhalten haben“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten, die zwischen Baseline und Woche 52 keine Erythrozytentransfusion erhalten haben“ aus der Studie CI-0016 für das zu bewertende Arzneimittel

CI-0016 - Anteil der Patienten, die zwischen Baseline und Woche 52 keine Erythrozytentransfusion erhalten haben						
Gesamtpopulation (ITT <sup>1</sup> )						
Behandlung	N	n (%)	RR [95-%-KI]	OR [95-%-KI]	RD [95-%-KI]	p-Wert
Vadadustat	179	159 (88,8)	0,98 [0,92; 1,05]	0,84 [0,41; 1,72]	-0,02 [-0,09; 0,05]	0,6422
Darbepoetin	186	169 (90,9)				

<b>CI-0016 - Anteil der Patienten, die zwischen Baseline und Woche 52 keine Erythrozytentransfusion erhalten haben</b>						
<b>Gesamtpopulation (ITT<sup>1</sup>)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95%-KI]</b>	<b>OR [95%-KI]</b>	<b>RD [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
1) Für die Auswertung des Endpunktes wurde die randomisierte Population herangezogen, wobei nur Patienten miteinbezogen wurden, die mindestens eine Dosis des zugeteilten Studienmedikaments erhalten haben.						
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test, Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Vierfeldertafel, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
ITT: <i>Intention-to-treat</i> ; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten, die zwischen Baseline und Woche 52 keine Erythrozytentransfusion erhalten haben“ aus der Studie CI-0017 für das zu bewertende Arzneimittel

<b>CI-0017 - Anteil der Patienten, die zwischen Baseline und Woche 52 keine Erythrozytentransfusion erhalten haben</b>						
<b>Gesamtpopulation (ITT<sup>1</sup>)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95%-KI]</b>	<b>OR [95%-KI]</b>	<b>RD [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
Vadadustat	1768	1519 (85,9)	1,00 [0,97; 1,03]	1,01 [0,83; 1,22]	0,00 [-0,03; 0,03]	0,9331
Darbepoetin	1769	1518 (85,8)				
1) Für die Auswertung des Endpunktes wurde die randomisierte Population herangezogen, wobei nur Patienten miteinbezogen wurden, die mindestens eine Dosis des zugeteilten Studienmedikaments erhalten haben.						
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test, Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Vierfeldertafel, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
ITT: <i>Intention-to-treat</i> ; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

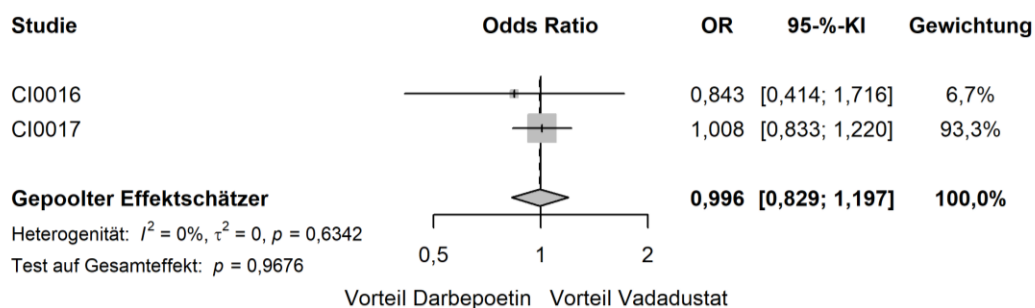
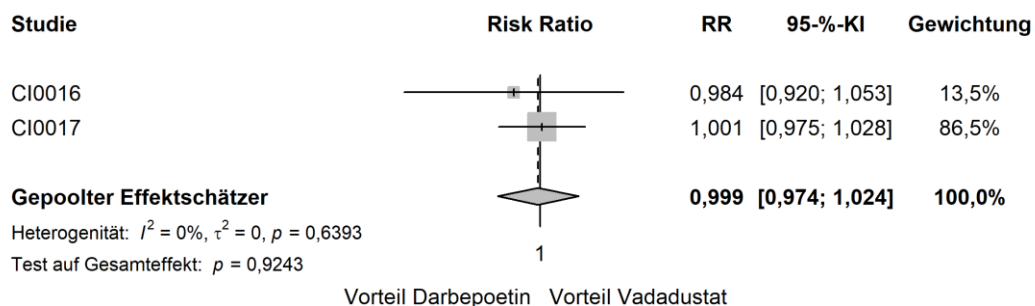
Während des Erhebungszeitraums ab Baseline bis Woche 52 wurde in der Studie CI-0016 eine Transfusionsfreiheit bei 88,8 % der Patienten im Vadadustat- und bei 90,9 % der Patienten im Darbepoetin-Arm erreicht (Tabelle 4-30). In der Studie CI-0017 blieben 85,9 % der Patienten im Vadadustat- und bei 85,8 % der Patienten im Darbepoetin-Arm während des Erhebungszeitraums transfusionsfrei (Tabelle 4-31). Dabei zeigt sich in den beiden Studien CI-0016 und CI-0017 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (CI-0016: RR [95%-KI]: 0,98 [0,92; 1,05], p = 0,6422; CI-0017: RR [95%-KI]: 1,00 [0,97; 1,03], p = 0,9331).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

## Meta-Analyse

Da die Studien CI-0016 und CI-0017 die gleiche Fragestellung adressieren und eine ausreichende methodische und medizinische Vergleichbarkeit aufweisen, ist im Folgenden eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse des Endpunktes „Anteil der Patienten, die zwischen Baseline und Woche 52 keine Erythrozytentransfusion erhalten haben“ dargestellt. Detaillierte Angaben zur Methodik der durchgeführten Meta-Analyse sind unter Abschnitt 4.2.5.3 angegeben.

Die Beurteilung der Heterogenität erfolgte anhand der Berechnung des Cochrans Q,  $I^2$  und der Between-Study-Varianz. Da sich anhand der Heterogenitätstests keine Heterogenität für die betrachteten Effektschätzer zeigte ( $I^2 = 0\%$ ,  $\tau^2 = 0$ ,  $p > 0,05$ ), ist die nachfolgende meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse sachgerecht (Abbildung 4-8).



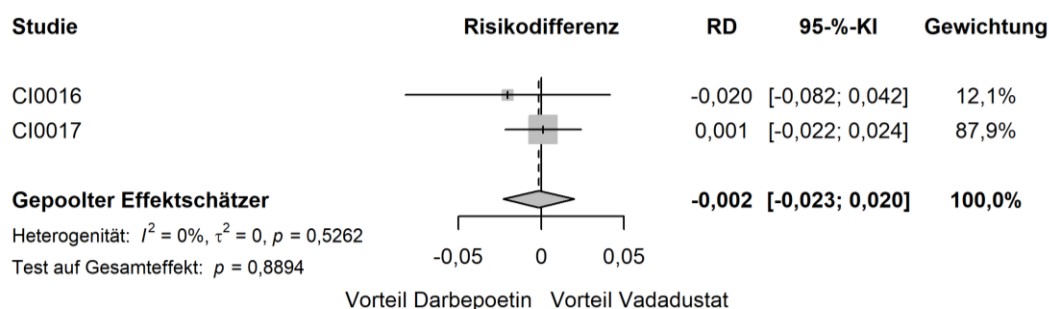


Abbildung 4-8: Forest Plots der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „Anteil der Patienten, die zwischen Baseline und Woche 52 keine Erythrozytentransfusion erhalten haben“

Tabelle 4-32: Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „Anteil der Patienten, die zwischen Baseline und Woche 52 keine Erythrozytentransfusion erhalten haben“

Meta-Analyse - Anteil der Patienten, die zwischen Baseline und Woche 52 keine Erythrozytentransfusion erhalten haben						
Gesamtpopulation (ITT <sup>1</sup> )						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
Vadadustat	1947	1678 (86,2)	1,00 [0,97; 1,02]	1,00 [0,83; 1,20]	0,00 [-0,02; 0,02]	0,9243
Darbepoetin	1955	1687 (86,3)				

1) Für die Auswertung des Endpunktes wurde die randomisierte Population herangezogen, wobei nur Patienten miteinbezogen wurden, die mindestens eine Dosis des zugeteilten Studienmedikaments erhalten haben.

Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum RR, Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.

ITT: Intention-to-treat; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall

Die Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „Anteil der Patienten, die zwischen Baseline und Woche 52 keine Erythrozytentransfusion erhalten haben“ bestätigt die Ergebnisse der Einzelstudien. Wie aus Tabelle 4-32 ersichtlich wird, zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 1,00 [0,97; 1,02],  $p = 0,9243$ ).

### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien CI-0016 und CI-0017 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Somit ist ebenfalls eine Übertragbarkeit

der Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.

#### 4.3.1.3.1.2.2 Ergänzende Darstellung: Änderung des mittleren Hb-Wertes von Baseline zum primären Wirksamkeitszeitraum (Woche 24 bis 36)

Tabelle 4-33: Operationalisierung des Endpunkts „Änderung des mittleren Hb-Wertes von Baseline zum primären Wirksamkeitszeitraum (Woche 24 bis 36)“

Studie	Operationalisierung
CI-0016 / CI-0017	<p>Die „Änderung des mittleren Hb-Wertes von Baseline zum primären Wirksamkeitszeitraum (Woche 24 bis 36)“ stellte den primären Endpunkt der beiden Studien dar.</p> <p>Die entnommenen Blutproben wurden zur Analyse an ein Zentrallabor geschickt. Im Fall, dass die Blutentnahme an einem Hämodialysetag erfolgte, wurde die Blutentnahme vor der Dialyse durchgeführt. Der Hb-Wert wurde durch das Zentrallabor im Rahmen eines vollständigen Blutbildes ermittelt. Der Baseline-Hb-Wert wurde als Mittelwert der Hb-Messungen des Zentrallabors berechnet, die bei dem der Randomisierung am nächsten liegenden Screening-Besuch und bei der Randomisierung vorgenommen wurden.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkt:</b> Der Endpunkt wurde ab Baseline (Woche 0) bis zum primären Wirksamkeitszeitraum (Woche 24 bis 36) erhoben.</p> <p><b>Analysepopulation:</b> Für die Auswertung des Endpunktes wurde die randomisierte Population herangezogen.</p> <p><b>Darstellung der Ergebnisse im Dossier:</b> Der primäre Endpunkt der beiden Studien CI-0016 und CI-0017 „Änderung des mittleren Hb-Wertes von Baseline zum primären Wirksamkeitszeitraum (Woche 24 bis 36)“ wird im Rahmen des vorliegenden Dossiers aufgrund der im Rahmen der G-BA-Beratung vom 10. Januar 2019 (Beratungsanforderung 2018-B-239) festgestellten fehlenden Patientenrelevanz ausschließlich ergänzend dargestellt [2]. Dabei werden die Ergebnisse der Gesamtpopulation der beiden Einzelstudien abgebildet. Auf eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse sowie auf Subgruppenanalysen wird daher verzichtet.</p>

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

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

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Änderung des mittleren Hb-Wertes von Baseline bis zum primären Wirksamkeitszeitraum (Woche 24 bis 36)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CI-0016	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CI-0017	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Zwar waren in den beiden Studien sowohl Patienten als auch direkt behandelnde Personen unverblindet, doch wurden die Hb-Werte durch ein Zentrallabor gemessen, dessen Mitarbeiter keine Kenntnis über die Zuteilung der Behandlung hatten. Die Hb-Werte sind folglich objektiv zu beurteilen. Darüber hinaus wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, liegen nicht vor. Somit ergibt sich insgesamt für den vorliegenden Endpunkt ein niedriges Verzerrungspotenzial.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Änderung des mittleren Hb-Wertes von Baseline zum primären Wirksamkeitszeitraum (Woche 24 bis 36)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt „Änderung des mittleren Hb-Wertes von Baseline zum primären Wirksamkeitszeitraum (Woche 24 bis 36)“ aus der Studie CI-0016 für das zu bewertende Arzneimittel

CI-0016 - Änderung des mittleren Hb-Wertes von Baseline zum primären Wirksamkeitszeitraum (Woche 24 bis 36)						
Gesamtpopulation (ITT <sup>1</sup> )						
Behandlung	n (%)	m (%)	LSM [95%-KI]	LSMD (SE) [95%-KI]	Hedges' g [95%-KI]	p-Wert
Vadadustat	181 (49,1)	24 (13,3)	1,23 [1,02; 1,44]	-0,32 (0,11) [-0,52; -0,11]	-0,32 [-0,54; -0,11]	0,0030
Darbepoetin	188 (50,9)	17 (9,0)	1,55 [1,34; 1,75]			

<b>CI-0016 - Änderung des mittleren Hb-Wertes von Baseline zum primären Wirksamkeitszeitraum (Woche 24 bis 36)</b>						
<b>Gesamtpopulation (ITT<sup>1</sup>)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>n (%)</b>	<b>m (%)</b>	<b>LSM [95%-KI]</b>	<b>LSMD (SE) [95%-KI]</b>	<b>Hedges' g [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
1) Für die Auswertung des Endpunktes wurde die randomisierte Population herangezogen.						
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung der Mittelwertsdifferenz durch ANCOVA. Als Kovariaten wurden in der ANCOVA der Baselinewert, geographische Region und die NYHA-Herzinsuffizienzklasse verwendet. Fehlende Patientendaten wurden mittels multipler Imputation angefügt. P-Wert korrespondierend zum LSMD.</i>						
ITT: <i>Intention-to-treat</i> ; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; m: Anzahl Patienten mit imputierten Daten; LSM: Least-Squares-Mittelwert; SE: Standardfehler; LSMD: Least-Squares-Mittelwertsdifferenz; KI: Konfidenzintervall						

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt „Änderung des mittleren Hb-Wertes von Baseline zum primären Wirksamkeitszeitraum (Woche 24 bis 36)“ aus der Studie CI-0017 für das zu bewertende Arzneimittel

<b>CI-0017 - Änderung des mittleren Hb-Wertes von Baseline zum primären Wirksamkeitszeitraum (Woche 24 bis 36)</b>						
<b>Gesamtpopulation (ITT<sup>1</sup>)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>n (%)</b>	<b>m (%)</b>	<b>LSM [95%-KI]</b>	<b>LSMD (SE) [95%-KI]</b>	<b>Hedges' g [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
Vadadustat	1777 (50,0)	204 (11,5)	0,19 [0,13; 0,25]	-0,17 (0,03) [-0,23; -0,10]	-0,18 [-0,24; -0,11]	< 0,0001
Darbepoetin	1777 (50,0)	154 (8,7)	0,35 [0,29; 0,41]			
1) Für die Auswertung des Endpunktes wurde die randomisierte Population herangezogen.						
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung der Mittelwertsdifferenz durch ANCOVA. Als Kovariaten wurden in der ANCOVA der Baselinewert, geographische Region und die NYHA-Herzinsuffizienzklasse verwendet. Fehlende Patientendaten wurden mittels multipler Imputation angefügt. P-Wert korrespondierend zum LSMD.</i>						
ITT: <i>Intention-to-treat</i> ; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; m: Anzahl Patienten mit imputierten Daten; LSM: Least-Squares-Mittelwert; SE: Standardfehler; LSMD: Least-Squares-Mittelwertsdifferenz; KI: Konfidenzintervall						

Wie Tabelle 4-35 zu entnehmen ist, zeigte sich in der Studie CI-0016 für die Änderung des Hb-Wertes von Baseline zum primären Wirksamkeitszeitraum (Woche 24 bis 36) im Vadadustat-Arm ein LSM [95%-KI] von 1,23 [1,02; 1,44], im Darbepoetin-Arm ein LSM [95%-KI] von 1,55 [1,34; 1,75] und somit eine LSMD [95%-KI] von -0,32 [-0,52; -0,11]. Daraus ergibt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Darbepoetin (p = 0,0030). Die standardisierte Mittelwertsdifferenz Hedges' g [95%-KI] beträgt -0,32 [-0,54; -0,11]. Da somit das 95%-KI des Hedges' g nicht vollständig außerhalb

des Irrelevanzbereiches von  $[-0,2; 0,2]$  liegt, lässt sich ableiten, dass der Effekt nicht klinisch relevant ist.

In der Studie CI-0017, deren Ergebnisse in Tabelle 4-36 dargestellt sind, zeigte sich im Vadadustat- und Darbepoetin-Arm ein LSM [95%-KI] von 0,19 [0,13; 0,25] bzw. von 0,35 [0,29; 0,41] und somit eine LSMD [95%-KI] von -0,17 [-0,23; -0,10]. Folglich ergibt sich hier ebenfalls eine signifikant geringere Erhöhung des Hb-Wertes von Baseline zum primären Wirksamkeitszeitraum bei Patienten im Vadadustat-Arm, im Vergleich zu Patienten im Darbepoetin-Arm ( $p < 0,0001$ ). Die standardisierte Mittelwertsdifferenz Hedges' g [95%-KI] beträgt -0,18 [-0,24; -0,11]. Somit liegt das 95%-KI des Hedges' g nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereiches von  $[-0,2; 0,2]$ . Folglich lässt sich für die Studie CI-0017 ebenfalls ableiten, dass der Effekt nicht klinisch relevant ist.

Der genannte Endpunkt stellt den primären Endpunkt in beiden Studien dar, wobei das primäre Wirksamkeitsziel der Studien im Nachweis der *Nichtunterlegenheit* von Vadadustat gegenüber Darbepoetin mit einer vordefinierten Nichtunterlegenheitsgrenze von -0,75 g/dl bestand. Da die unteren Grenzen der jeweiligen KI des LSMD über der Nichtunterlegenheitsgrenze von -0,75 g/dl lagen, wurde die Nichtunterlegenheit von Vadadustat gegenüber Darbepoetin in beiden Studien in Bezug auf den primären Endpunkt erfolgreich nachgewiesen und somit das primäre Wirksamkeitsziel erreicht.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Da der hier betrachtete primäre Endpunkt der beiden Studien aufgrund der vom G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs vom 10. Januar 2019 (Beratungsanforderung 2018-B-239, [2]) festgestellten fehlenden Patientenrelevanz im vorliegenden Dossier ausschließlich ergänzend dargestellt wird, wird auf eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse verzichtet.

### **Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien CI-0016 und CI-0017 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Somit ist ebenfalls eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.



#### 4.3.1.3.1.2.3 Ergänzende Darstellung: Änderung des mittleren-Hb-Wertes von Baseline zum sekundären Wirksamkeitszeitraum (Woche 40 bis 52)

Tabelle 4-37: Operationalisierung des Endpunkts „Änderung des mittleren Hb-Wertes von Baseline zum sekundären Wirksamkeitszeitraum (Woche 40 bis 52)“

Studie	Operationalisierung
CI-0016 / CI-0017	<p>Die „Änderung des mittleren Hb-Wertes von Baseline zum sekundären Wirksamkeitszeitraum (Woche 40 bis 52)“ stellte den wichtigsten sekundären Endpunkt der beiden Studien dar.</p> <p>Die entnommenen Blutproben wurden zur Analyse an ein Zentrallabor geschickt. Im Fall, dass die Blutentnahme an einem Hämodialysetag erfolgte, wurde die Blutentnahme vor der Dialyse durchgeführt. Der Hb-Wert wurde durch das Zentrallabor im Rahmen eines vollständigen Blutbildes ermittelt. Der Baseline-Hb-Wert wurde als Mittelwert der Hb-Messungen des Zentrallabors berechnet, die bei dem der Randomisierung am nächsten liegenden Screening-Besuch und bei der Randomisierung vorgenommen wurden.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkt:</b> Der Endpunkt wurde ab Baseline (Woche 0) bis zum sekundären Wirksamkeitszeitraum (Woche 40 bis 52) erhoben.</p> <p><b>Analysepopulation:</b> Für die Auswertung des Endpunktes wurde die randomisierte Population herangezogen.</p> <p><b>Darstellung der Ergebnisse im Dossier:</b> Der wichtigste sekundäre Endpunkt der beiden Studien CI-0016 und CI-0017 „Änderung des mittleren Hb-Wertes von Baseline zum sekundären Wirksamkeitszeitraum (Woche 40 bis 52)“ wird im Rahmen des vorliegenden Dossiers aufgrund der im Rahmen der G-BA-Beratung vom 10. Januar 2019 (Beratungsanforderung 2018-B-239) festgestellten fehlenden Patientenrelevanz ausschließlich ergänzend dargestellt [2]. Dabei werden die Ergebnisse der Gesamtpopulation der beiden Einzelstudien abgebildet. Auf eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse sowie auf Subgruppenanalysen wird verzichtet.</p>

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

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

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Änderung des mittleren Hb-Wertes von Baseline bis zum sekundären Wirksamkeitszeitraum (Woche 40 bis 52)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CI-0016	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CI-0017	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Zwar waren in den beiden Studien sowohl Patienten als auch direkt behandelnde Personen unverblindet, doch wurden die Hb-Werte durch ein Zentrallabor gemessen und sind objektiv zu beurteilen. Darüber hinaus wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, liegen nicht vor. Somit ergibt sich insgesamt für den vorliegenden Endpunkt ein niedriges Verzerrungspotenzial.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Änderung des mittleren Hb-Wertes von Baseline zum sekundären Wirksamkeitszeitraum (Woche 40 bis 52)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt „Änderung des mittleren Hb-Wertes von Baseline zum sekundären Wirksamkeitszeitraum (Woche 40 bis 52)“ aus der Studie CI-0016 für das zu bewertende Arzneimittel

CI-0016 - Änderung des mittleren Hb-Wertes von Baseline zum sekundären Wirksamkeitszeitraum (Woche 40 bis 52)						
Gesamtpopulation (ITT <sup>1</sup> )						
Behandlung	n (%)	m (%)	LSM [95%-KI]	LSMD (SE) [95%-KI]	Hedges' g [95%-KI]	p-Wert
Vadadustat	181 (49,1)	48 (26,5)	1,35 [1,11; 1,60]	-0,12 (0,13) [-0,38; 0,13]	-0,11 [-0,34; 0,12]	0,3405
Darbepoetin	188 (50,9)	43 (22,9)	1,48 [1,23; 1,72]			

<b>CI-0016 - Änderung des mittleren Hb-Wertes von Baseline zum sekundären Wirksamkeitszeitraum (Woche 40 bis 52)</b>						
<b>Gesamtpopulation (ITT<sup>1</sup>)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>n (%)</b>	<b>m (%)</b>	<b>LSM [95%-KI]</b>	<b>LSMD (SE) [95%-KI]</b>	<b>Hedges' g [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
1) Für die Auswertung des Endpunktes wurde die randomisierte Population herangezogen.						
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung der Mittelwertsdifferenz durch ANCOVA. Als Kovariaten wurden in der ANCOVA der Baselinewert, geographische Region und die NYHA-Herzinsuffizienzklasse verwendet. Fehlende Patientendaten wurden mittels multipler Imputation angefügt. P-Wert korrespondierend zum LSMD.</i>						
ITT: <i>Intention-to-treat</i> ; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; m: Anzahl Patienten mit imputierten Daten; LSM: Least-Squares-Mittelwert; SE: Standardfehler; LSMD: Least-Squares-Mittelwertsdifferenz; KI: Konfidenzintervall						

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt „Änderung des mittleren Hb-Wertes von Baseline zum sekundären Wirksamkeitszeitraum (Woche 40 bis 52)“ aus der Studie CI-0017 für das zu bewertende Arzneimittel

<b>CI-0017 - Änderung des mittleren Hb-Wertes von Baseline zum sekundären Wirksamkeitszeitraum (Woche 40 bis 52)</b>						
<b>Gesamtpopulation (ITT<sup>1</sup>)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>n (%)</b>	<b>m (%)</b>	<b>LSM [95%-KI]</b>	<b>LSMD (SE) [95%-KI]</b>	<b>Hedges' g [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
Vadadustat	1777 (50,0)	326 (18,4)	0,23 [0,16; 0,29]	-0,18 (0,03) [-0,24; -0,11]	-0,18 [-0,25; -0,11]	< 0,0001
Darbepoetin	1777 (50,0)	262 (14,7)	0,40 [0,34; 0,47]			
1) Für die Auswertung des Endpunktes wurde die randomisierte Population herangezogen.						
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung der Mittelwertsdifferenz durch ANCOVA. Als Kovariaten wurden in der ANCOVA der Baselinewert, geographische Region und die NYHA-Herzinsuffizienzklasse verwendet. Fehlende Patientendaten wurden mittels multipler Imputation angefügt. P-Wert korrespondierend zum LSMD.</i>						
ITT: <i>Intention-to-treat</i> ; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; m: Anzahl Patienten mit imputierten Daten; LSM: Least-Squares-Mittelwert; SE: Standardfehler; LSMD: Least-Squares-Mittelwertsdifferenz; KI: Konfidenzintervall.						

Wie Tabelle 4-39 zu entnehmen ist, zeigte sich in der Studie CI-0016 für die Änderung des Hb-Wertes von Baseline zum sekundären Wirksamkeitszeitraum (Woche 40 bis 52) im Vadadustat-Arm ein LSM [95%-KI] von 1,35 [1,11; 1,60], im Darbepoetin-Arm ein LSM [95%-KI] von 1,48 [1,23; 1,72] und somit eine LSMD [95%-KI] von -0,12 [-0,38; 0,13]. Daraus ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ( $p = 0,3405$ ).

Die Ergebnisse der Studie CI-0017 sind in Tabelle 4-40 dargestellt. Es zeigte sich im Vadadustat- und Darbepoetin-Arm ein LSM [95%-KI] von 0,23 [0,16; 0,29] bzw. von 0,40 [0,34; 0,47] und somit eine LSMD [95%-KI] von -0,18 [-0,24; -0,11]. Folglich ergibt sich in der Studie CI-0017 eine signifikant geringere Erhöhung des Hb-Wertes von Baseline zum sekundären Wirksamkeitszeitraum bei Patienten im Vadadustat-Arm im Vergleich zu Patienten im Darbepoetin-Arm ( $p < 0,0001$ ). Die standardisierte Mittelwertsdifferenz Hedges' g [95%-KI] beträgt -0,18 [-0,25; -0,11]. Somit liegt das 95%-KI des Hedges' g nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereiches von [-0,2; 0,2]. Folglich lässt sich ableiten, dass der Effekt nicht klinisch relevant ist.

Der genannte Endpunkt stellt den wichtigsten sekundären Endpunkt in beiden Studien dar, wobei das Vorliegen einer *Nichtunterlegenheit* von Vadadustat gegenüber Darbepoetin mit einer vordefinierten Nichtunterlegenheitsgrenze von -0,75 g/dl untersucht werden sollte. Da die unteren Grenzen der jeweiligen KI des LSMD über der Nichtunterlegenheitsgrenze von -0,75 g/dl lagen, wurde die Nichtunterlegenheit von Vadadustat gegenüber Darbepoetin in beiden Studien in Bezug auf den wichtigsten sekundären Endpunkt erfolgreich nachgewiesen.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Da der hier betrachtete, wichtigste sekundäre Endpunkt der beiden Studien aufgrund der vom G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs vom 10. Januar 2019 (Beratungsanforderung 2018-B-239, [2]) festgestellten fehlenden Patientenrelevanz im vorliegenden Dossier ausschließlich ergänzend dargestellt wird, wird auf eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse verzichtet.

### **Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien CI-0016 und CI-0017 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Somit ist ebenfalls eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.

### 4.3.1.3.1.3 Sicherheit

#### 4.3.1.3.1.3.1 Unerwünschte Ereignisse (UE)

Tabelle 4-41: Operationalisierung der Endpunkte „UE“ und „Schwere UE“

Studie	Operationalisierung
CI-0016 / CI-0017	<p data-bbox="368 459 1406 555">Ein UE ist jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das während des im Studienprotokoll festgelegten Beobachtungszeitraums auftrat. UE wurden somit ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis des Studienmedikaments bis 4 Wochen nach dem Ende des Behandlungszeitraums erfasst.</p> <p data-bbox="368 589 1297 620">Zu den medizinischen Ereignissen, die der Definition eines UE entsprechen, gehörten:</p> <ul data-bbox="368 638 1406 1016" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="368 638 1406 703">• Alle UE, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation vermutet wurde oder nicht</li> <li data-bbox="368 721 1406 786">• Alle UE, die auf eine Überdosierung, einen Medikationsfehler, Missbrauch, Entzug, Überempfindlichkeit oder Toxizität zurückzuführen waren</li> <li data-bbox="368 804 1406 869">• Erkrankungen, die offensichtlich nicht mit der Studienmedikation in Zusammenhang standen, einschließlich der Verschlechterung einer bereits bestehenden Erkrankung</li> <li data-bbox="368 887 1406 1016">• Verletzungen oder Unfälle: Wenn bekannt war, dass ein medizinischer Zustand die Verletzung oder den Unfall verursacht hatte (z. B. ein Sturz als Folge von Schwindel), wurden der medizinische Zustand (Schwindel) und der Unfall (Sturz) als zwei separate UE gemeldet.</li> </ul> <p data-bbox="368 1034 1406 1234">Diagnostische und therapeutische nicht-invasive und invasive Verfahren, wie z. B. chirurgische Eingriffe, wurden nicht als UE gemeldet. Der medizinische Zustand, aufgrund dessen das Verfahren durchgeführt wurde, wurde jedoch gemeldet, sofern er der Definition eines UE entsprach. Ausgenommen waren bereits geplante therapeutische Eingriffe, die nicht mit einem neuen medizinischen Zustand oder der Verschlechterung eines bestehenden Zustandes verbunden waren.</p> <p data-bbox="368 1270 1406 1469">Laborbefunde wurden vom Prüfarzt überprüft, wobei dieser nach eigenem Ermessen entschied, ob Laborwerte, die außerhalb des zulässigen Bereichs lagen, klinisch signifikant waren. Ergebnisse, die als klinisch signifikant eingestuft wurden, wurden entweder separat oder als Teil einer Beschreibung eines symptomatischen UE als UE gemeldet. Zudem wurde jeder abnormale Laborwert als UE gemeldet, der eine Behandlung oder weitere diagnostische Untersuchungen erforderlich machte und / oder zum Abbruch der Studie führte.</p> <p data-bbox="368 1505 1406 1601">Erkrankungen, die bereits vor Beginn des Berichtszeitraum vorlagen und auf dem Anamnesebogen vermerkt worden sind, wurden nicht als UE gemeldet, es sei denn, es trat eine Verschlechterung der Erkrankung im Berichtszeitraum ein.</p> <p data-bbox="368 1637 1406 1733">Auf Basis des betrachteten Anwendungsgebietes wurde erwartet, dass einige der Patienten im Verlauf der Studie eine Nierentransplantation erhalten würden, wobei diese nicht als UE erfasst wurden.</p> <p data-bbox="368 1769 1406 1964">Da der primäre Endpunkt der Studie die Hb-Antwort bewertete, wurde eine Verschlechterung der Anämie als Teil dieses Wirksamkeitseindpunktes erfasst. Infolgedessen wurde eine Verschlechterung der Anämie nicht als UE betrachtet, es sei denn, die Verschlechterung der Anämie war auf eine andere Ursache als die CKD des Patienten zurückzuführen. Da das Studienprotokoll somit eine mögliche Doppelzählung der renalen Anämie bereits berücksichtigt, da eine Verschlechterung der renalen Anämie nicht in die Erhebung von UE miteinbezogen</p>

wurde, werden im vorliegenden Dossier keine zusätzlichen Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse durchgeführt.

Einteilung von UE nach Schweregrad:

Alle dokumentierten UE wurden zudem vom Prüfarzt den Kategorien mild, moderat und schwer zugewiesen. Dabei wurden folgende Richtlinien zur Beschreibung des Schweregrades des UE verwendet:

- Mildes UE: Beeinträchtigt die üblichen Funktionen des Patienten nicht.
- Moderates UE: Beeinträchtigt die üblichen Funktionen des Patienten in einem begrenzten Maß.
- Schweres UE: Beeinträchtigt die üblichen Funktionen des Patienten erheblich.

**Erhebungszeitpunkt:**

Der Endpunkt wurde ab der Randomisierung bis 4 Wochen nach dem Ende des Behandlungszeitraums erhoben.

**Analysepopulation:**

Für alle Sicherheitsanalysen wurde die *Safety*-Population herangezogen, welche aus allen Patienten in der randomisierten Population bestand, die mindestens eine Dosis des Studienmedikamentes erhalten haben. Die Analysen dieser Population basierten auf der tatsächlich erhaltenen Behandlung.

**Darstellung der Ergebnisse im Dossier:**

In Abschnitt 4.3.1.3.1.3.1.1 sind die Gesamtraten der UE und schweren UE dargestellt, in Abschnitt 4.3.1.3.1.3.1.2 die UE und schweren UE auf Ebene der SOC und PT, die bei mindestens 10 % (UE) bzw. 5 % (schwere UE) der Patienten in einer Behandlungsgruppe aufgetreten sind. Zusätzlich sind für alle Ereignisse, unabhängig vom Schweregrad, diejenigen Ereignisse dargestellt, welche bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

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

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

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte „UE“ und „Schwere UE“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CI-0016	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
CI-0017	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei den Studien CI-0016 und CI-0017 handelt es sich um offene, sponsorverblindete Phase-III-Studien. Die Patienten und die behandelnden Prüfärzte waren in Bezug auf die Behandlungszuteilung unverblindet. Die Wahrnehmung von UE und die Einschätzung ihres Schweregrades kann potenziell durch das Wissen des Patienten und des Prüfärztes über die Behandlungszuteilung beeinflusst worden sein. Infolgedessen wird das Verzerrungspotenzial für jegliche UE sowie schwere UE basierend auf dem offenen Studiendesign als hoch eingestuft.

#### 4.3.1.3.1.1 UE (Gesamtrate) und schwere UE (Gesamtrate)

*Stellen Sie die Ergebnisse der Endpunkte „UE (Gesamtrate)“ und „Schwere UE (Gesamtrate)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

##### *Endpunkt „UE (Gesamtrate)“*

Nachfolgend werden die Ergebnisse der beiden Studien CI-0016 und CI-0017 in Bezug auf die Gesamtraten der UE (unabhängig vom Schweregrad) dargestellt. In der Studie CI-0016 trat bei 83,8 % der Patienten im Vadadustat-Arm und bei 85,5 % der Patienten im Darbepoetin-Arm mindestens ein UE ein (Tabelle 4-43). In der Studie CI-0017 waren 88,3 % bzw. 89,3 % der mit Vadadustat bzw. Darbepoetin behandelten Patienten von einem UE betroffen (Tabelle 4-44). Somit ergibt sich in beiden Studien kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (CI-0016: RR [95%-KI]: 0,97 [0,89; 1,06], p = 0,5511; CI-0017: RR [95%-KI]: 0,99 [0,96; 1,01], p = 0,2773).

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt „UE (Gesamtrate)“ aus der Studie CI-0016 für das zu bewertende Arzneimittel

CI-0016 - UE (Gesamtrate)						
Gesamtpopulation (Safety)						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
Vadadustat	179	150 (83,8)	0,97 [0,89; 1,06]	0,84 [0,47; 1,50]	-0,02 [-0,10; 0,07]	0,5511
Darbepoetin	186	159 (85,5)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR und OR und unstratifizierte Berechnung von RD, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt „UE (Gesamtrate)“ aus der Studie CI-0017 für das zu bewertende Arzneimittel

<b>CI-0017 - UE (Gesamtrate)</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95%-KI]</b>	<b>OR [95%-KI]</b>	<b>RD [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
Vadadustat	1768	1562 (88,3)	0,99 [0,96; 1,01]	0,89 [0,72; 1,10]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,2773
Darbepoetin	1769	1580 (89,3)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR und OR und unstratifizierte Berechnung von RD, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

**Endpunkt „Schwere UE (Gesamtrate)“**

Im Folgenden werden die Ergebnisse der beiden Studien CI-0016 und CI-0017 in Bezug auf die Gesamtraten der schweren UE dargestellt. In der Studie CI-0016 trat bei 33,5 % der Patienten im Vadadustat-Arm und bei 34,4 % der Patienten im Darbepoetin-Arm ein schweres UE ein (Tabelle 4-45). In der Studie CI-0017 waren 40,0 % bzw. 42,3 % der mit Vadadustat bzw. Darbepoetin behandelten Patienten von einem schweren UE betroffen (Tabelle 4-46). Somit ergibt sich in beiden Studien kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (CI-0016: RR [95%-KI]: 0,97 [0,73; 1,29], p = 0,8207; CI-0017: RR [95%-KI]: 0,94 [0,87; 1,02], p = 0,1244).

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere UE (Gesamtrate)“ aus der Studie CI-0016 für das zu bewertende Arzneimittel

<b>CI-0016 - Schwere UE (Gesamtrate)</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95%-KI]</b>	<b>OR [95%-KI]</b>	<b>RD [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
Vadadustat	179	60 (33,5)	0,97 [0,73; 1,29]	0,95 [0,61; 1,49]	-0,01 [-0,12; 0,10]	0,8207
Darbepoetin	186	64 (34,4)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR und OR und unstratifizierte Berechnung von RD, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						



Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere UE (Gesamtrate)“ aus der Studie CI-0017 für das zu bewertende Arzneimittel

CI-0017 - Schwere UE (Gesamtrate)						
Gesamtpopulation (Safety)						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
Vadadustat	1768	707 (40,0)	0,94 [0,87; 1,02]	0,90 [0,78; 1,03]	-0,02 [-0,06; 0,01]	0,1244
Darbepoetin	1769	749 (42,3)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR und OR und unstratifizierte Berechnung von RD, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

### Meta-Analyse

Da die Studien CI-0016 und CI-0017 die gleiche Fragestellung adressieren und eine ausreichende methodische und medizinische Vergleichbarkeit aufweisen, ist im Folgenden eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse der Endpunkte „UE (Gesamtrate)“ und „Schwere UE (Gesamtrate)“ dargestellt. Detaillierte Angaben zur Methodik der durchgeführten Meta-Analyse sind unter Abschnitt 4.2.5.3 angegeben.

Die Beurteilung der Heterogenität erfolgte anhand der Berechnung des Cochrans Q, I<sup>2</sup> und der Between-Study-Varianz. Da sich anhand der Heterogenitätstests keine Heterogenität für die betrachteten Effektschätzer zeigte (I<sup>2</sup> = 0 %,  $\tau^{22}$  = 0 %, p > 0,05), ist die nachfolgende meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse sachgerecht (Abbildung 4-9 und Abbildung 4-10).

### Endpunkt „UE (Gesamtrate)“

Nachfolgend sind die Ergebnisse der Meta-Analyse für UE dargestellt, wobei diese die Ergebnisse der Einzelstudien bestätigten. Wie aus Tabelle 4-47 ersichtlich wird, zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 0,99 [0,96; 1,01], p = 0,2297).

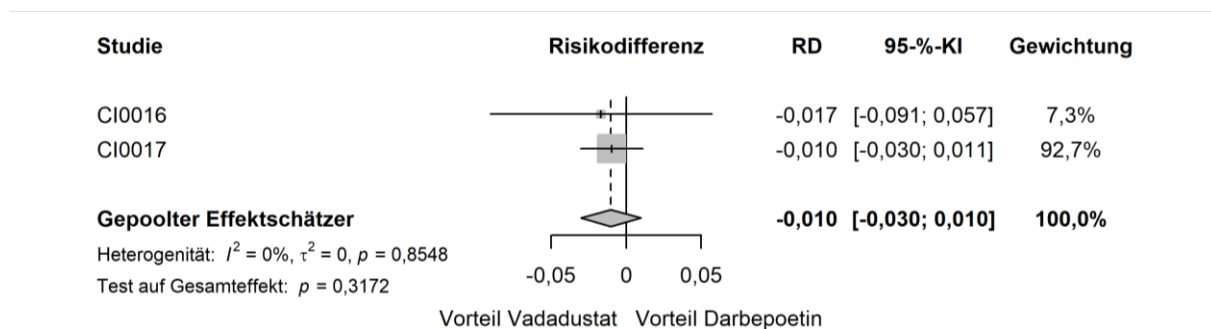
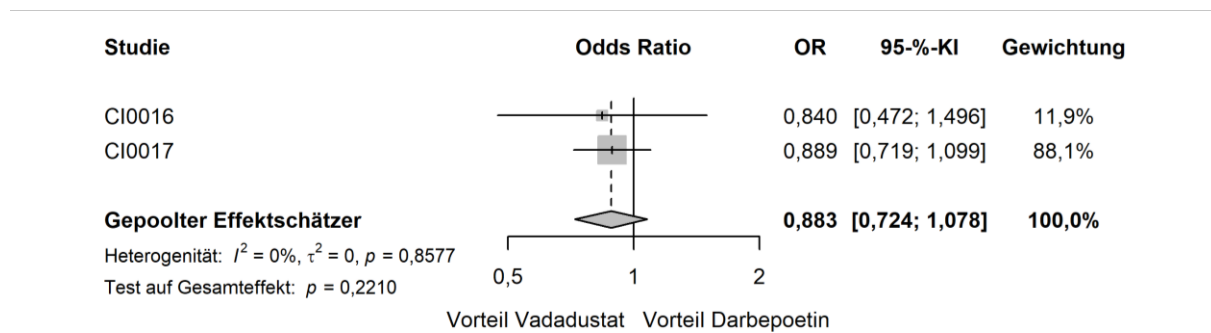
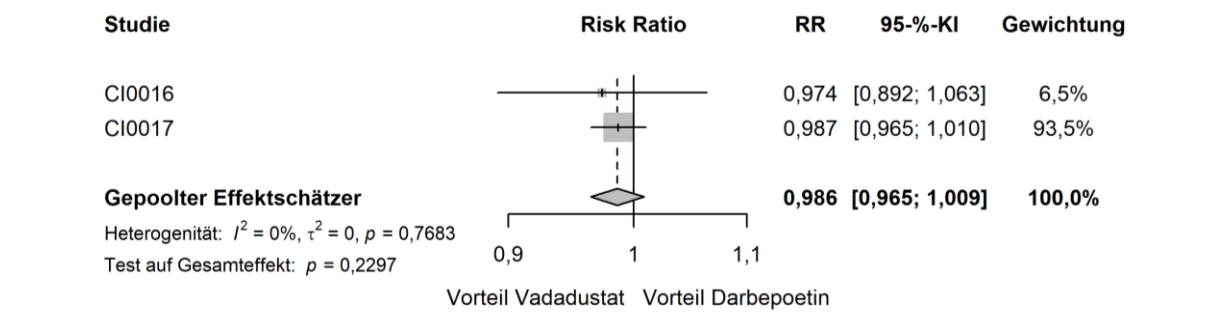


Abbildung 4-9: Forest Plots der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „UE (Gesamtrate)“

Tabelle 4-47: Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „UE (Gesamtrate)“

Meta-Analyse - UE (Gesamtrate)						
Gesamtpopulation (Safety)						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
Vadadustat	1947	1712 (87,9)	0,99 [0,96; 1,01]	0,88 [0,72; 1,08]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,2297
Darbepoetin	1955	1739 (89,0)				

Meta-Analyse - UE (Gesamtrate)						
Gesamtpopulation (Safety)						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum RR, Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

**Endpunkt „Schwere UE (Gesamtrate)“**

Nachfolgend sind die Ergebnisse der Meta-Analyse für schwere UE dargestellt, wobei diese die Ergebnisse der Einzelstudien bestätigten. Wie aus Tabelle 4-48 ersichtlich wird, zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 0,94 [0,88; 1,02], p = 0,1235).

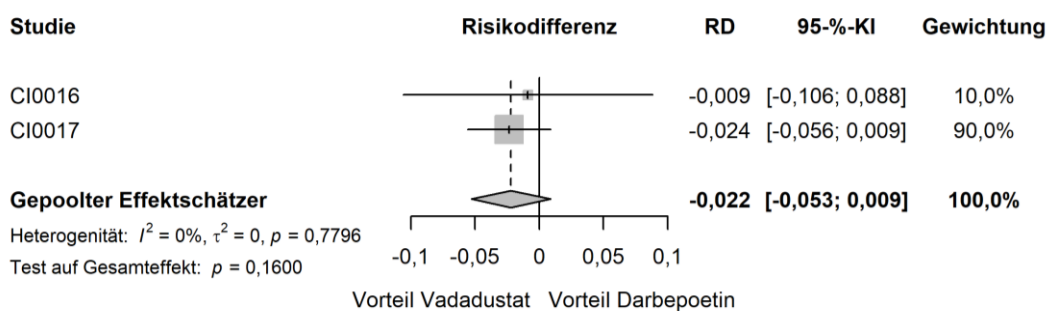
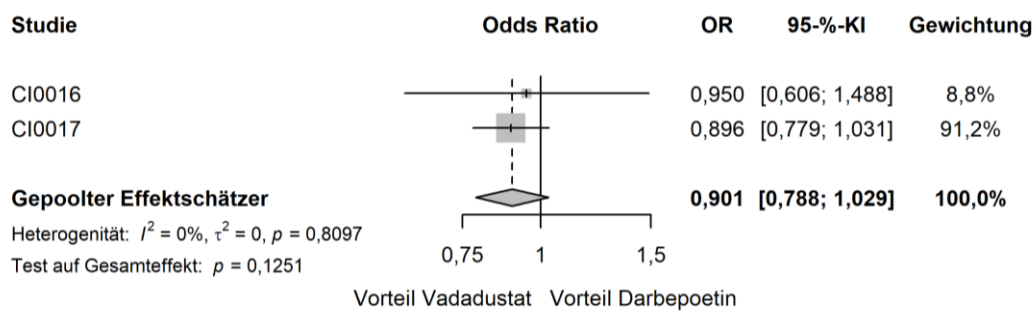
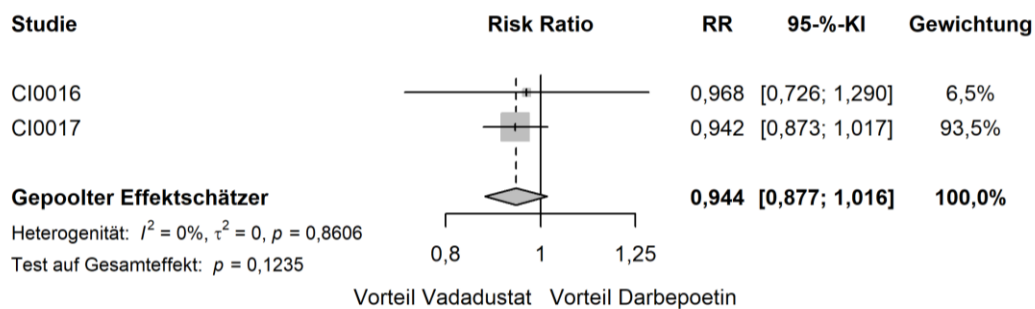


Abbildung 4-10: Forest Plots der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „Schwere UE (Gesamtrate)“

Tabelle 4-48: Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „Schwere UE (Gesamtrate)“

Meta-Analyse - Schwere UE (Gesamtrate)						
Gesamtpopulation (Safety)						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
Vadadustat	1947	767 (39,4)	0,94 [0,88; 1,02]	0,90 [0,79; 1,03]	-0,02 [-0,05; 0,01]	0,1235
Darbepoetin	1955	813 (41,6)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum RR, Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien CI-0016 und CI-0017 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Somit ist ebenfalls eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.

#### 4.3.1.3.1.3.1.2 UE und schwere UE auf Ebene der SOC und PT

*Stellen Sie die Ergebnisse der Endpunkte „UE“ und „Schwere UE“ auf Ebene der SOC und PT für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

#### **Endpunkt „UE“ auf Ebene der SOC und PT**

Nachfolgend werden UE auf Ebene der SOC und PT aufgeführt, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Behandlungsarm in den Studien CI-0016 und CI-0017 aufgetreten sind. Darüber hinaus werden UE dargestellt, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind.

In der Studie CI-0016 zeigen sich signifikante Unterschiede zugunsten von Vadadustat im SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (RR [95%-KI]: 0,77 [0,62; 0,97], p = 0,0275), im PT „Obstipation“ innerhalb des SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (RR [95%-KI]: 0,24 [0,07; 0,83], p = 0,0189) sowie im PT „Pruritus“ innerhalb des SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ (RR [95%-KI]: 0,21 [0,05; 0,94],

p = 0,0359). UE im SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ traten dabei bei 40,8 % der Patienten im Vadadustat-Arm und 52,7 % der Patienten im Darbepoetin-Arm auf. Ein UE im PT „Obstipation“ erlitten 1,7 % bzw. 7,0 % der Vadadustat bzw. Darbepoetin behandelten Patienten, ein UE im PT „Pruritus“ 1,1 % bzw. 5,4 % der Patienten (Tabelle 4-49).

Für die Studie CI-0017 zeigen sich signifikante Vorteile für Darbepoetin im SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (RR [95%-KI]: 1,10 [1,01; 1,19], p = 0,0275) sowie in den PT „Diarrhoe“ (RR [95%-KI]: 1,29 [1,08; 1,55], p = 0,0062) und „Dyspepsie“ (RR [95%-KI]: 1,90 [1,09; 3,29], p = 0,0212) innerhalb des genannten SOC. UE im SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ traten bei insgesamt 41,0 % der Vadadustat und bei 37,4 % der Darbepoetin behandelten Patienten auf. Von UE in den PT „Diarrhoe“ bzw. „Dyspepsie“ waren 13,0 % bzw. 2,0 % der Patienten im Vadadustat-Arm und 10,1 % bzw. 1,1 % der Patienten im Darbepoetin-Arm betroffen. Des Weiteren zeigen sich signifikante Unterschiede zugunsten von Darbepoetin im PT „Asthenie“ innerhalb des SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (RR [95%-KI]: 1,44 [1,05; 1,99], p = 0,0240), wobei das genannte PT bei 5,0 % der Vadadustat und 3,4 % der Darbepoetin behandelten Patienten auftrat. Schließlich erlitten 6,0 % der Patienten im Vadadustat- und 4,4 % der Patienten im Darbepoetin-Arm ein UE im PT „Thrombosierung einer arteriovenösen Fistel“ innerhalb des SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“, woraus sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Darbepoetin für das genannte PT ergibt (RR [95%-KI]: 1,36 [1,02; 1,81], p = 0,0342) CI-0017 (Tabelle 4-50).

Den genannten signifikanten Vorteilen bei UE auf Ebene der SOC und PT für Darbepoetin in der Studie CI-0017 steht jedoch eine hohe Zahl an signifikanten Behandlungsunterschieden zugunsten von Vadadustat gegenüber (Tabelle 4-50). So traten UE im SOC „Herzerkrankungen“ bei 24,1 % der Patienten im Vadadustat- und 28,2 % der Patienten im Darbepoetin-Arm auf. Daraus ergibt sich ein RR [95%-KI] von 0,85 [0,76; 0,95] mit p = 0,0059. Darüber hinaus zeigt sich ein signifikanter Vorteil für Vadadustat im PT „Vorhofflimmern“ im genannten SOC „Herzerkrankungen“ (RR [95%-KI]: 0,73 [0,54; 0,98], p = 0,0453) mit 3,9 % bzw. 5,4 % betroffenen Patienten im Vadadustat- bzw. Darbepoetin-Arm. Zudem zeigt sich ein signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Vadadustat im PT „Hypertonie“ innerhalb des SOC „Gefäßerkrankungen“ (RR [95%-KI]: 0,77 [0,64; 0,92], p = 0,0040), wobei jeweils 10,6 % der Vadadustat bzw. 13,8 % der Darbepoetin behandelten Patienten von einem UE im genannten PT betroffen waren. Die oben genannten, signifikanten Vorteile liefern somit Hinweise auf eine Verbesserung der kardiovaskulären Sicherheit durch die Behandlung mit Vadadustat im Vergleich zur Behandlung mit Darbepoetin.

Neben den oben beschriebenen Vorteilen von Vadadustat auf Ebene der SOC und PT in der Studie CI-0017 zeigten sich ebenfalls signifikante Behandlungsunterschiede im SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ mit einem RR [95%-KI] von 0,72 [0,53; 0,98] und einem p = 0,0428. UE des genannten SOC traten dabei bei 3,8 % der Vadadustat und 5,3 % der Darbepoetin behandelten Patienten auf. Des Weiteren bestehen signifikante Vorteile für Vadadustat im SOC „Erkrankungen der

Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (RR [95%-KI]: 0,84 [0,76; 0,94], p = 0,0016) sowie im diesem SOC untergeordneten PT „Husten mit Auswurf“ (RR [95%-KI]: 0,42 [0,21; 0,85], p = 0,0194). Dabei traten UE im SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ bzw. im PT „Husten mit Auswurf“ bei 25,4 % bzw. 0,6 % der Patienten im Vadadustat-Arm und bei 30,2 % bzw. 1,5 % der Patienten im Darbepoetin-Arm auf. Ebenfalls zeigten sich signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten von Vadadustat in den beiden PT „Bronchitis“ und „Sinusitis“ innerhalb des SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ mit einem RR [95%-KI] von 0,71 [0,52; 0,96] bzw. 0,56 [0,32; 0,96] und p = 0,0296 bzw. 0,0424. UE in den PT „Bronchitis“ und „Sinusitis“ traten dabei bei 3,8 % bzw. 1,1 % der Vadadustat und 5,4 % bzw. 2,0 % der Darbepoetin behandelten Patienten auf. Schließlich zeigten sich in der Studie CI-0017 signifikante Vorteile von Vadadustat beim PT „Zahnschmerzen“ innerhalb des SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (RR [95%-KI]: 0,43 [0,22; 0,84], p = 0,0160), beim PT „Hyperphosphatämie“ innerhalb des SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (RR [95%-KI]: 0,50 [0,32; 0,78], p = 0,0027) sowie beim PT „Gemütszustand verändert“ innerhalb des SOC „Psychiatrische Erkrankungen“ (RR [95%-KI]: 0,58 [0,35; 0,96], p = 0,0411). UE des PT „Zahnschmerzen“ erlitten dabei 0,7 % bzw. 1,6 %, UE des PT „Hyperphosphatämie“ 1,6 % bzw. 3,2 % und UE des PT „Gemütszustand verändert“ 1,3 % bzw. 2,3 % der Vadadustat bzw. Darbepoetin behandelten Patienten (Tabelle 4-50).

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt „UE“ auf Ebene der SOC und PT aus der Studie CI-0016 für das zu bewertende Arzneimittel

<b>CI-0016 - UE auf Ebene von SOC und PT</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95%-KI]</b>	<b>OR [95%-KI]</b>	<b>RD [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b>SOC: Herzerkrankungen</b>						
Vadadustat	179	37 (20,7)	1,01 [0,68; 1,51]	1,01 [0,61; 1,69]	0,00 [-0,08; 0,09]	1,0000
Darbepoetin	186	38 (20,4)				
<b>SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>						
Vadadustat	179	16 (8,9)	0,98 [0,51; 1,88]	0,98 [0,48; 2,00]	0,00 [-0,06; 0,06]	1,0000
Darbepoetin	186	17 (9,1)				
<b>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>						
Vadadustat	179	61 (34,1)	1,01 [0,76; 1,34]	1,01 [0,65; 1,56]	0,00 [-0,10; 0,10]	1,0000
Darbepoetin	186	63 (33,9)				

<b>CI-0016 - UE auf Ebene von SOC und PT</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95%-KI]</b>	<b>OR [95%-KI]</b>	<b>RD [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b><i>PT: Diarrhoe</i></b>						
Vadadustat	179	18 (10,1)	1,04 [0,56; 1,93]	1,04 [0,52; 2,08]	0,00 [-0,06; 0,06]	1,0000
Darbepoetin	186	18 (9,7)				
<b><i>PT: Obstipation</i></b>						
Vadadustat	179	3 (1,7)	0,24 [0,07; 0,83]	0,23 [0,06; 0,81]	-0,05 [-0,09; -0,01]	<b>0,0189</b>
Darbepoetin	186	13 (7,0)				
<b><i>PT: Übelkeit</i></b>						
Vadadustat	179	14 (7,8)	1,12 [0,54; 2,31]	1,13 [0,52; 2,47]	0,01 [-0,05; 0,06]	0,8425
Darbepoetin	186	13 (7,0)				
<b><i>PT: Erbrechen</i></b>						
Vadadustat	179	13 (7,3)	1,35 [0,61; 3,00]	1,38 [0,59; 3,23]	0,02 [-0,03; 0,07]	0,5217
Darbepoetin	186	10 (5,4)				
<b><i>SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i></b>						
Vadadustat	179	38 (21,2)	1,41 [0,91; 2,20]	1,52 [0,89; 2,61]	0,06 [-0,02; 0,14]	0,1361
Darbepoetin	186	28 (15,1)				
<b><i>SOC: Leber- und Gallenerkrankungen</i></b>						
Vadadustat	179	3 (1,7)	0,28 [0,08; 1,00]	0,27 [0,07; 0,99]	-0,04 [-0,08; 0,00]	0,0533
Darbepoetin	186	11 (5,9)				
<b><i>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i></b>						
Vadadustat	179	73 (40,8)	0,77 [0,62; 0,97]	0,62 [0,41; 0,94]	-0,12 [-0,22; -0,02]	<b>0,0275</b>
Darbepoetin	186	98 (52,7)				
<b><i>PT: Harnwegsinfektion</i></b>						
Vadadustat	179	11 (6,2)	0,71 [0,34; 1,50]	0,70 [0,31; 1,54]	-0,02 [-0,08; 0,03]	0,4267
Darbepoetin	186	16 (8,6)				

<b>CI-0016 - UE auf Ebene von SOC und PT</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95-%-KI]</b>	<b>OR [95-%-KI]</b>	<b>RD [95-%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b><i>PT: Pneumonie</i></b>						
Vadadustat	179	13 (7,3)	0,90 [0,44; 1,84]	0,89 [0,41; 1,93]	-0,01 [-0,06; 0,05]	0,8453
Darbepoetin	186	15 (8,1)				
<b><i>PT: Nasopharyngitis</i></b>						
Vadadustat	179	10 (5,6)	1,30 [0,52; 3,22]	1,32 [0,51; 3,42]	0,01 [-0,03; 0,06]	0,6339
Darbepoetin	186	8 (4,3)				
<b><i>SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</i></b>						
Vadadustat	179	62 (34,6)	0,96 [0,73; 1,27]	0,94 [0,61; 1,45]	-0,01 [-0,11; 0,08]	0,8269
Darbepoetin	186	67 (36,0)				
<b><i>PT: Thrombosierung einer arteriovenösen Fistel</i></b>						
Vadadustat	179	6 (3,4)	0,62 [0,23; 1,68]	0,61 [0,22; 1,72]	-0,02 [-0,06; 0,02]	0,4456
Darbepoetin	186	10 (5,4)				
<b><i>PT: Dialysebedingte Komplikation</i></b>						
Vadadustat	179	8 (4,5)	0,76 [0,31; 1,84]	0,74 [0,29; 1,90]	-0,01 [-0,06; 0,03]	0,6398
Darbepoetin	186	11 (5,9)				
<b><i>PT: Sturz</i></b>						
Vadadustat	179	11 (6,2)	1,27 [0,54; 2,99]	1,29 [0,52; 3,19]	0,01 [-0,03; 0,06]	0,6496
Darbepoetin	186	9 (4,8)				
<b><i>PT: Hypotonie im Rahmen eines Eingriffs</i></b>						
Vadadustat	179	11 (6,2)	0,95 [0,43; 2,10]	0,95 [0,41; 2,21]	0,00 [-0,05; 0,05]	1,0000
Darbepoetin	186	12 (6,4)				
<b><i>SOC: Untersuchungen</i></b>						
Vadadustat	179	12 (6,7)	0,69 [0,34; 1,40]	0,67 [0,31; 1,44]	-0,03 [-0,09; 0,03]	0,3437
Darbepoetin	186	18 (9,7)				



<b>CI-0016 - UE auf Ebene von SOC und PT</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95-%-KI]</b>	<b>OR [95-%-KI]</b>	<b>RD [95-%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b>SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>						
Vadadustat	179	45 (25,1)	0,83 [0,60; 1,17]	0,78 [0,49; 1,24]	-0,05 [-0,14; 0,04]	0,2952
Darbepoetin	186	56 (30,1)				
<b>PT: Überwässerung</b>						
Vadadustat	179	13 (7,3)	2,25 [0,87; 5,79]	2,35 [0,87; 6,32]	0,04 [-0,01; 0,09]	0,1005
Darbepoetin	186	6 (3,2)				
<b>PT: Hyperkaliämie</b>						
Vadadustat	179	8 (4,5)	0,83 [0,34; 2,06]	0,82 [0,32; 2,14]	-0,01 [-0,05; 0,04]	0,8104
Darbepoetin	186	10 (5,4)				
<b>SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>						
Vadadustat	179	32 (17,9)	1,11 [0,70; 1,74]	1,13 [0,66; 1,96]	0,02 [-0,06; 0,09]	0,6779
Darbepoetin	186	30 (16,1)				
<b>SOC: Erkrankungen des Nervensystems</b>						
Vadadustat	179	34 (19,0)	1,01 [0,66; 1,54]	1,01 [0,60; 1,71]	0,00 [-0,08; 0,08]	1,0000
Darbepoetin	186	35 (18,8)				
<b>PT: Kopfschmerz</b>						
Vadadustat	179	8 (4,5)	0,76 [0,31; 1,84]	0,74 [0,29; 1,90]	-0,01 [-0,06; 0,03]	0,6398
Darbepoetin	186	11 (5,9)				
<b>SOC: Psychiatrische Erkrankungen</b>						
Vadadustat	179	12 (6,7)	0,66 [0,33; 1,31]	0,63 [0,30; 1,34]	-0,04 [-0,09; 0,02]	0,2627
Darbepoetin	186	19 (10,2)				
<b>SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>						
Vadadustat	179	6 (3,4)	0,45 [0,17; 1,13]	0,43 [0,16; 1,13]	-0,04 [-0,09; 0,00]	0,1067
Darbepoetin	186	14 (7,5)				

<b>CI-0016 - UE auf Ebene von SOC und PT</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95%-KI]</b>	<b>OR [95%-KI]</b>	<b>RD [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b>SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>						
Vadadustat	179	37 (20,7)	1,13 [0,74; 1,72]	1,16 [0,69; 1,96]	0,02 [-0,06; 0,11]	0,5982
Darbepoetin	186	34 (18,3)				
<b>PT: Dyspnoe</b>						
Vadadustat	179	13 (7,3)	1,35 [0,61; 3,00]	1,38 [0,59; 3,23]	0,02 [-0,03; 0,07]	0,5217
Darbepoetin	186	10 (5,4)				
<b>PT: Husten</b>						
Vadadustat	179	11 (6,2)	2,29 [0,81; 6,45]	2,37 [0,81; 6,96]	0,03 [-0,01; 0,08]	0,1285
Darbepoetin	186	5 (2,7)				
<b>SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>						
Vadadustat	179	18 (10,1)	0,64 [0,37; 1,12]	0,61 [0,32; 1,13]	-0,06 [-0,12; 0,01]	0,1210
Darbepoetin	186	29 (15,6)				
<b>PT: Pruritus</b>						
Vadadustat	179	2 (1,1)	0,21 [0,05; 0,94]	0,20 [0,04; 0,92]	-0,04 [-0,08; -0,01]	<b>0,0359</b>
Darbepoetin	186	10 (5,4)				
<b>SOC: Gefäßerkrankungen</b>						
Vadadustat	179	48 (26,8)	0,86 [0,62; 1,19]	0,81 [0,51; 1,27]	-0,04 [-0,14; 0,05]	0,4196
Darbepoetin	186	58 (31,2)				
<b>PT: Hypertonie</b>						
Vadadustat	179	29 (16,2)	1,26 [0,76; 2,07]	1,30 [0,73; 2,34]	0,03 [-0,04; 0,11]	0,3777
Darbepoetin	186	24 (12,9)				
<b>PT: Hypotonie</b>						
Vadadustat	179	7 (3,9)	0,45 [0,19; 1,08]	0,43 [0,17; 1,08]	-0,05 [-0,10; 0,00]	0,0842
Darbepoetin	186	16 (8,6)				

<b>CI-0016 - UE auf Ebene von SOC und PT</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95%-KI]</b>	<b>OR [95%-KI]</b>	<b>RD [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b>SOC: Endokrine Erkrankungen</b>						
Vadadustat	179	10 (5,6)	1,73 [0,64; 4,67]	1,78 [0,63; 4,99]	0,02 [-0,02; 0,07]	0,3137
Darbepoetin	186	6 (3,2)				
<b>SOC: Augenerkrankungen</b>						
Vadadustat	179	12 (6,7)	1,25 [0,55; 2,81]	1,26 [0,53; 3,01]	0,01 [-0,04; 0,06]	0,6633
Darbepoetin	186	10 (5,4)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Fisher-Test, unstratifizierte Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Vierfeldertafel, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall.						

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt „UE“ auf Ebene der SOC und PT aus der Studie CI-0017 für das zu bewertende Arzneimittel

<b>CI-0017 - UE auf Ebene von SOC und PT</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95%-KI]</b>	<b>OR [95%-KI]</b>	<b>RD [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b>SOC: Herzerkrankungen</b>						
Vadadustat	1768	426 (24,1)	0,85 [0,76; 0,95]	0,81 [0,70; 0,94]	-0,04 [-0,07; -0,01]	<b>0,0059</b>
Darbepoetin	1769	499 (28,2)				
<b>PT: Myokardinfarkt</b>						
Vadadustat	1768	15 (0,8)	0,79 [0,40; 1,55]	0,79 [0,40; 1,56]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,6058
Darbepoetin	1769	19 (1,1)				
<b>PT: Akuter Myokardinfarkt</b>						
Vadadustat	1768	84 (4,8)	1,05 [0,78; 1,42]	1,05 [0,77; 1,44]	0,00 [-0,01; 0,02]	0,7499
Darbepoetin	1769	80 (4,5)				

<b>CI-0017 - UE auf Ebene von SOC und PT</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95%-KI]</b>	<b>OR [95%-KI]</b>	<b>RD [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b><i>PT: Vorhofflimmern</i></b>						
Vadadustat	1768	69 (3,9)	0,73 [0,54; 0,98]	0,72 [0,52; 0,98]	-0,01 [-0,03; 0,00]	<b>0,0453</b>
Darbepoetin	1769	95 (5,4)				
<b><i>PT: Herzstillstand</i></b>						
Vadadustat	1768	49 (2,8)	0,82 [0,56; 1,18]	0,81 [0,55; 1,19]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0,3306
Darbepoetin	1769	60 (3,4)				
<b><i>PT: Herzinsuffizienz akut</i></b>						
Vadadustat	1768	18 (1,0)	0,64 [0,36; 1,16]	0,64 [0,35; 1,16]	-0,01 [-0,01; 0,00]	0,1811
Darbepoetin	1769	28 (1,6)				
<b><i>PT: Herzinsuffizienz dekompensiert</i></b>						
Vadadustat	1768	52 (2,9)	0,84 [0,58; 1,21]	0,83 [0,57; 1,21]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0,3916
Darbepoetin	1769	62 (3,5)				
<b><i>PT: Akute Linksherzinsuffizienz</i></b>						
Vadadustat	1768	14 (0,8)	0,56 [0,29; 1,07]	0,56 [0,29; 1,07]	-0,01 [-0,01; 0,00]	0,1062
Darbepoetin	1769	25 (1,4)				
<b><i>PT: Herz- und Atemstillstand</i></b>						
Vadadustat	1768	28 (1,6)	1,04 [0,61; 1,75]	1,04 [0,61; 1,77]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,8930
Darbepoetin	1769	27 (1,5)				
<b><i>PT: Koronare Herzerkrankung</i></b>						
Vadadustat	1768	39 (2,2)	0,83 [0,55; 1,26]	0,83 [0,54; 1,27]	0,00 [-0,02; 0,01]	0,4449
Darbepoetin	1769	47 (2,7)				
<b><i>PT: Perikarderguss</i></b>						
Vadadustat	1768	9 (0,5)	0,45 [0,21; 0,99]	0,45 [0,20; 0,99]	-0,01 [-0,01; 0,00]	0,0604
Darbepoetin	1769	20 (1,1)				

<b>CI-0017 - UE auf Ebene von SOC und PT</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95%-KI]</b>	<b>OR [95%-KI]</b>	<b>RD [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b><i>PT: Angina pectoris</i></b>						
Vadadustat	1768	13 (0,7)	0,68 [0,34; 1,38]	0,68 [0,34; 1,39]	0,00 [-0,01; 0,00]	0,3749
Darbepoetin	1769	19 (1,1)				
<b><i>PT: Bradykardie</i></b>						
Vadadustat	1768	34 (1,9)	0,94 [0,59; 1,50]	0,94 [0,59; 1,52]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,9040
Darbepoetin	1769	36 (2,0)				
<b><i>PT: Kardiomegalie</i></b>						
Vadadustat	1768	16 (0,9)	0,80 [0,42; 1,54]	0,80 [0,41; 1,55]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,6159
Darbepoetin	1769	20 (1,1)				
<b><i>PT: Mitralklappeninsuffizienz</i></b>						
Vadadustat	1768	22 (1,2)	0,71 [0,41; 1,22]	0,71 [0,41; 1,22]	-0,01 [-0,01; 0,00]	0,2681
Darbepoetin	1769	31 (1,8)				
<b><i>PT: Tachykardie</i></b>						
Vadadustat	1768	27 (1,5)	0,79 [0,48; 1,31]	0,79 [0,48; 1,32]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,4386
Darbepoetin	1769	34 (1,9)				
<b><i>PT: Tachykardie ventrikulär</i></b>						
Vadadustat	1768	14 (0,8)	0,74 [0,37; 1,47]	0,74 [0,37; 1,47]	0,00 [-0,01; 0,00]	0,4848
Darbepoetin	1769	19 (1,1)				
<b><i>SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</i></b>						
Vadadustat	1768	67 (3,8)	0,72 [0,53; 0,98]	0,71 [0,51; 0,98]	-0,01 [-0,03; 0,00]	<b>0,0428</b>
Darbepoetin	1769	93 (5,3)				
<b><i>SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i></b>						
Vadadustat	1768	196 (11,1)	1,02 [0,85; 1,23]	1,02 [0,83; 1,26]	0,00 [-0,02; 0,02]	0,8298
Darbepoetin	1769	192 (10,8)				

<b>CI-0017 - UE auf Ebene von SOC und PT</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95-%-KI]</b>	<b>OR [95-%-KI]</b>	<b>RD [95-%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b><i>PT: Anämie</i></b>						
Vadadustat	1768	73 (4,1)	0,99 [0,72; 1,35]	0,99 [0,71; 1,37]	0,00 [-0,02; 0,01]	1,0000
Darbepoetin	1769	74 (4,2)				
<b><i>PT: Anämie durch Blutverlust</i></b>						
Vadadustat	1768	44 (2,5)	0,76 [0,52; 1,12]	0,75 [0,51; 1,12]	-0,01 [-0,02; 0,00]	0,1913
Darbepoetin	1769	58 (3,3)				
<b><i>PT: Leukopenie</i></b>						
Vadadustat	1768	21 (1,2)	1,75 [0,86; 3,55]	1,76 [0,86; 3,59]	0,01 [0,00; 0,01]	0,1197
Darbepoetin	1769	12 (0,7)				
<b><i>PT: Thrombozytopenie</i></b>						
Vadadustat	1768	32 (1,8)	0,94 [0,58; 1,52]	0,94 [0,58; 1,53]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,9012
Darbepoetin	1769	34 (1,9)				
<b><i>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i></b>						
Vadadustat	1768	725 (41,0)	1,10 [1,01; 1,19]	1,17 [1,02; 1,33]	0,04 [0,00; 0,07]	<b>0,0275</b>
Darbepoetin	1769	661 (37,4)				
<b><i>PT: Gastrointestinalblutung</i></b>						
Vadadustat	1768	46 (2,6)	1,02 [0,68; 1,53]	1,02 [0,67; 1,55]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,9159
Darbepoetin	1769	45 (2,5)				
<b><i>PT: Diarrhoe</i></b>						
Vadadustat	1768	230 (13,0)	1,29 [1,08; 1,55]	1,34 [1,09; 1,65]	0,03 [0,01; 0,05]	<b>0,0062</b>
Darbepoetin	1769	178 (10,1)				

<b>CI-0017 - UE auf Ebene von SOC und PT</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95%-KI]</b>	<b>OR [95%-KI]</b>	<b>RD [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b><i>PT: Dyspepsie</i></b>						
Vadadustat	1768	36 (2,0)	1,90 [1,09; 3,29]	1,91 [1,09; 3,35]	0,01 [0,00; 0,02]	<b>0,0212</b>
Darbepoetin	1769	19 (1,1)				
<b><i>PT: Zahnschmerzen</i></b>						
Vadadustat	1768	12 (0,7)	0,43 [0,22; 0,84]	0,42 [0,22; 0,84]	-0,01 [-0,02; 0,00]	<b>0,0160</b>
Darbepoetin	1769	28 (1,6)				
<b><i>PT: Abdominalschmerz</i></b>						
Vadadustat	1768	65 (3,7)	0,83 [0,60; 1,15]	0,83 [0,59; 1,16]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0,3056
Darbepoetin	1769	78 (4,4)				
<b><i>PT: Schmerzen Oberbauch</i></b>						
Vadadustat	1768	50 (2,8)	1,11 [0,75; 1,65]	1,11 [0,74; 1,68]	0,00 [-0,01; 0,02]	0,6051
Darbepoetin	1769	45 (2,5)				
<b><i>PT: Aszites</i></b>						
Vadadustat	1768	13 (0,7)	0,65 [0,32; 1,30]	0,65 [0,32; 1,31]	0,00 [-0,01; 0,00]	0,2939
Darbepoetin	1769	20 (1,1)				
<b><i>PT: chronische Gastritis</i></b>						
Vadadustat	1768	19 (1,1)	2,11 [0,96; 4,66]	2,12 [0,96; 4,71]	0,01 [0,00; 0,01]	0,0604
Darbepoetin	1769	9 (0,5)				
<b><i>PT: Obstipation</i></b>						
Vadadustat	1768	84 (4,8)	1,05 [0,78; 1,42]	1,05 [0,77; 1,44]	0,00 [-0,01; 0,02]	0,7499
Darbepoetin	1769	80 (4,5)				
<b><i>PT: Gastritis</i></b>						
Vadadustat	1768	44 (2,5)	1,10 [0,72; 1,68]	1,10 [0,72; 1,70]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,6608
Darbepoetin	1769	40 (2,3)				

<b>CI-0017 - UE auf Ebene von SOC und PT</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95-%-KI]</b>	<b>OR [95-%-KI]</b>	<b>RD [95-%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b><i>PT: gastroösophageale Refluxerkrankung</i></b>						
Vadadustat	1768	45 (2,5)	0,92 [0,62; 1,37]	0,92 [0,61; 1,38]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,7540
Darbepoetin	1769	49 (2,8)				
<b><i>PT: Hämorrhoiden</i></b>						
Vadadustat	1768	31 (1,8)	1,41 [0,82; 2,43]	1,42 [0,82; 2,46]	0,01 [0,00; 0,01]	0,2168
Darbepoetin	1769	22 (1,2)				
<b><i>PT: Dickdarmpolyp</i></b>						
Vadadustat	1768	21 (1,2)	1,17 [0,62; 2,18]	1,17 [0,62; 2,20]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,6339
Darbepoetin	1769	18 (1,0)				
<b><i>PT: Übelkeit</i></b>						
Vadadustat	1768	149 (8,4)	1,11 [0,89; 1,39]	1,12 [0,88; 1,43]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,3534
Darbepoetin	1769	134 (7,6)				
<b><i>PT: Erbrechen</i></b>						
Vadadustat	1768	120 (6,8)	0,97 [0,76; 1,23]	0,97 [0,74; 1,25]	0,00 [-0,02; 0,02]	0,8423
Darbepoetin	1769	124 (7,0)				
<b><i>SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i></b>						
Vadadustat	1768	463 (26,2)	1,06 [0,94; 1,18]	1,08 [0,93; 1,25]	0,01 [-0,01; 0,04]	0,3349
Darbepoetin	1769	438 (24,8)				
<b><i>PT: Tod</i></b>						
Vadadustat	1768	24 (1,4)	1,72 [0,89; 3,30]	1,73 [0,89; 3,35]	0,01 [0,00; 0,01]	0,1062
Darbepoetin	1769	14 (0,8)				



<b>CI-0017 - UE auf Ebene von SOC und PT</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95-%-KI]</b>	<b>OR [95-%-KI]</b>	<b>RD [95-%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b><i>PT: Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs</i></b>						
Vadadustat	1768	70 (4,0)	1,21 [0,86; 1,70]	1,22 [0,85; 1,73]	0,01 [-0,01; 0,02]	0,2817
Darbepoetin	1769	58 (3,3)				
<b><i>PT: Asthenie</i></b>						
Vadadustat	1768	88 (5,0)	1,44 [1,05; 1,99]	1,47 [1,05; 2,05]	0,02 [0,00; 0,03]	<b>0,0240</b>
Darbepoetin	1769	61 (3,4)				
<b><i>PT: Periphere Schwellung</i></b>						
Vadadustat	1768	17 (1,0)	0,59 [0,32; 1,06]	0,58 [0,32; 1,06]	-0,01 [-0,02; 0,00]	0,1016
Darbepoetin	1769	29 (1,6)				
<b><i>PT: Brustkorbschmerz</i></b>						
Vadadustat	1768	34 (1,9)	0,90 [0,57; 1,42]	0,89 [0,56; 1,43]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,7212
Darbepoetin	1769	38 (2,1)				
<b><i>PT: Schüttelfrost</i></b>						
Vadadustat	1768	25 (1,4)	1,04 [0,60; 1,82]	1,04 [0,59; 1,83]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,8869
Darbepoetin	1769	24 (1,4)				
<b><i>PT: Gesichtssödem</i></b>						
Vadadustat	1768	42 (2,4)	1,08 [0,70; 1,66]	1,08 [0,69; 1,68]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,7377
Darbepoetin	1769	39 (2,2)				
<b><i>PT: Ermüdung</i></b>						
Vadadustat	1768	46 (2,6)	1,35 [0,87; 2,10]	1,36 [0,87; 2,13]	0,01 [0,00; 0,02]	0,1770
Darbepoetin	1769	34 (1,9)				
<b><i>PT: Ödem peripher</i></b>						
Vadadustat	1768	54 (3,0)	0,79 [0,56; 1,13]	0,79 [0,55; 1,13]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0,2309
Darbepoetin	1769	68 (3,8)				

<b>CI-0017 - UE auf Ebene von SOC und PT</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95-%-KI]</b>	<b>OR [95-%-KI]</b>	<b>RD [95-%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b><i>PT: Fieber</i></b>						
Vadadustat	1768	68 (3,8)	0,97 [0,70; 1,35]	0,97 [0,69; 1,36]	0,00 [-0,02; 0,01]	0,9308
Darbepoetin	1769	70 (4,0)				
<b><i>SOC: Leber- und Gallenerkrankungen</i></b>						
Vadadustat	1768	78 (4,4)	0,85 [0,63; 1,14]	0,84 [0,62; 1,15]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0,3068
Darbepoetin	1769	92 (5,2)				
<b><i>PT: Cholelithiasis</i></b>						
Vadadustat	1768	30 (1,7)	0,86 [0,53; 1,39]	0,86 [0,52; 1,40]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,6169
Darbepoetin	1769	35 (2,0)				
<b><i>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i></b>						
Vadadustat	1768	901 (51,0)	0,96 [0,90; 1,02]	0,91 [0,80; 1,04]	-0,02 [-0,06; 0,01]	0,1894
Darbepoetin	1769	941 (53,2)				
<b><i>PT: Harnwegsinfektion</i></b>						
Vadadustat	1768	110 (6,2)	0,94 [0,73; 1,21]	0,94 [0,72; 1,23]	0,00 [-0,02; 0,01]	0,6807
Darbepoetin	1769	117 (6,6)				
<b><i>PT: Bronchitis</i></b>						
Vadadustat	1768	67 (3,8)	0,71 [0,52; 0,96]	0,69 [0,50; 0,96]	-0,02 [-0,03; 0,00]	<b>0,0296</b>
Darbepoetin	1769	95 (5,4)				
<b><i>PT: Zellulitis</i></b>						
Vadadustat	1768	73 (4,1)	0,90 [0,66; 1,23]	0,90 [0,65; 1,24]	0,00 [-0,02; 0,01]	0,5642
Darbepoetin	1769	81 (4,6)				

<b>CI-0017 - UE auf Ebene von SOC und PT</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95-%-KI]</b>	<b>OR [95-%-KI]</b>	<b>RD [95-%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b><i>PT: Infektion im Zusammenhang mit einem medizinischen Gerät</i></b>						
Vadadustat	1768	51 (2,9)	1,28 [0,85; 1,92]	1,28 [0,84; 1,95]	0,01 [-0,01; 0,02]	0,2451
Darbepoetin	1769	40 (2,3)				
<b><i>PT: Gangrän</i></b>						
Vadadustat	1768	27 (1,5)	1,08 [0,63; 1,85]	1,08 [0,63; 1,87]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,7822
Darbepoetin	1769	25 (1,4)				
<b><i>PT: Grippe</i></b>						
Vadadustat	1768	63 (3,6)	1,05 [0,74; 1,49]	1,05 [0,73; 1,51]	0,00 [-0,01; 0,02]	0,7840
Darbepoetin	1769	60 (3,4)				
<b><i>PT: Osteomyelitis</i></b>						
Vadadustat	1768	42 (2,4)	0,81 [0,54; 1,21]	0,80 [0,53; 1,21]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0,3468
Darbepoetin	1769	52 (2,9)				
<b><i>PT: Peritonitis</i></b>						
Vadadustat	1768	31 (1,8)	0,70 [0,45; 1,11]	0,70 [0,44; 1,11]	-0,01 [-0,02; 0,00]	0,1609
Darbepoetin	1769	44 (2,5)				
<b><i>PT: Pneumonie</i></b>						
Vadadustat	1768	195 (11,0)	1,13 [0,93; 1,38]	1,15 [0,93; 1,43]	0,01 [-0,01; 0,04]	0,2052
Darbepoetin	1769	172 (9,7)				
<b><i>PT: Sepsis</i></b>						
Vadadustat	1768	89 (5,0)	0,88 [0,67; 1,16]	0,88 [0,65; 1,17]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0,4121
Darbepoetin	1769	101 (5,7)				
<b><i>PT: Septischer Schock</i></b>						
Vadadustat	1768	46 (2,6)	1,02 [0,68; 1,53]	1,02 [0,67; 1,55]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,9159
Darbepoetin	1769	45 (2,5)				

<b>CI-0017 - UE auf Ebene von SOC und PT</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95-%-KI]</b>	<b>OR [95-%-KI]</b>	<b>RD [95-%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b><i>PT: Sepsis durch Staphylokokken</i></b>						
Vadadustat	1768	18 (1,0)	0,90 [0,48; 1,70]	0,90 [0,47; 1,71]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,8707
Darbepoetin	1769	20 (1,1)				
<b><i>PT: Abszess an Gliedmaßen</i></b>						
Vadadustat	1768	16 (0,9)	0,76 [0,40; 1,46]	0,76 [0,40; 1,46]	0,00 [-0,01; 0,00]	0,5091
Darbepoetin	1769	21 (1,2)				
<b><i>PT: Infektion an der Stelle einer arteriovenösen Fistel</i></b>						
Vadadustat	1768	26 (1,5)	1,53 [0,83; 2,81]	1,54 [0,83; 2,84]	0,01 [0,00; 0,01]	0,1715
Darbepoetin	1769	17 (1,0)				
<b><i>PT: Bakteriämie</i></b>						
Vadadustat	1768	24 (1,4)	1,09 [0,61; 1,94]	1,09 [0,61; 1,96]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,7694
Darbepoetin	1769	22 (1,2)				
<b><i>PT: Infektion an der Katheterstelle</i></b>						
Vadadustat	1768	10 (0,6)	0,50 [0,23; 1,07]	0,50 [0,23; 1,07]	-0,01 [-0,01; 0,00]	0,0973
Darbepoetin	1769	20 (1,1)				
<b><i>PT: Clostridium difficile-Kolitis</i></b>						
Vadadustat	1768	16 (0,9)	0,89 [0,46; 1,74]	0,89 [0,45; 1,75]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,8635
Darbepoetin	1769	18 (1,0)				
<b><i>PT: Gastroenteritis</i></b>						
Vadadustat	1768	33 (1,9)	0,81 [0,51; 1,27]	0,80 [0,50; 1,27]	0,00 [-0,02; 0,01]	0,4110
Darbepoetin	1769	41 (2,3)				
<b><i>PT: Infektion lokalisiert</i></b>						
Vadadustat	1768	25 (1,4)	1,67 [0,88; 3,15]	1,68 [0,88; 3,19]	0,01 [0,00; 0,01]	0,1152
Darbepoetin	1769	15 (0,8)				

<b>CI-0017 - UE auf Ebene von SOC und PT</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95-%-KI]</b>	<b>OR [95-%-KI]</b>	<b>RD [95-%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b><i>PT: Nasopharyngitis</i></b>						
Vadadustat	1768	92 (5,2)	1,10 [0,82; 1,46]	1,10 [0,81; 1,49]	0,00 [-0,01; 0,02]	0,5374
Darbepoetin	1769	84 (4,8)				
<b><i>PT: Atemwegsinfektion</i></b>						
Vadadustat	1768	30 (1,7)	0,88 [0,54; 1,44]	0,88 [0,54; 1,45]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,7054
Darbepoetin	1769	34 (1,9)				
<b><i>PT: Sinusitis</i></b>						
Vadadustat	1768	20 (1,1)	0,56 [0,32; 0,96]	0,55 [0,32; 0,96]	-0,01 [-0,02; 0,00]	<b>0,0424</b>
Darbepoetin	1769	36 (2,0)				
<b><i>PT: Staphylokokken-Bakteriämie</i></b>						
Vadadustat	1768	26 (1,5)	1,04 [0,60; 1,79]	1,04 [0,60; 1,81]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,8891
Darbepoetin	1769	25 (1,4)				
<b><i>PT: Infektion der oberen Atemwege</i></b>						
Vadadustat	1768	99 (5,6)	0,88 [0,68; 1,15]	0,88 [0,66; 1,16]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,3943
Darbepoetin	1769	112 (6,3)				
<b><i>SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</i></b>						
Vadadustat	1768	708 (40,0)	1,00 [0,93; 1,09]	1,01 [0,88; 1,15]	0,00 [-0,03; 0,03]	0,9180
Darbepoetin	1769	705 (39,9)				
<b><i>PT: Thrombosierung einer arteriovenösen Fistel</i></b>						
Vadadustat	1768	106 (6,0)	1,36 [1,02; 1,81]	1,38 [1,02; 1,87]	0,02 [0,00; 0,03]	<b>0,0342</b>
Darbepoetin	1769	78 (4,4)				

<b>CI-0017 - UE auf Ebene von SOC und PT</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95-%-KI]</b>	<b>OR [95-%-KI]</b>	<b>RD [95-%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b><i>PT: Thrombosierung eines arteriovenösen Transplantats</i></b>						
Vadadustat	1768	40 (2,3)	1,00 [0,65; 1,54]	1,00 [0,64; 1,56]	0,00 [-0,01; 0,01]	1,0000
Darbepoetin	1769	40 (2,3)				
<b><i>PT: Komplikation an der Stelle einer arteriovenösen Fistel</i></b>						
Vadadustat	1768	94 (5,3)	0,78 [0,60; 1,02]	0,77 [0,58; 1,02]	-0,01 [-0,03; 0,00]	0,0777
Darbepoetin	1769	120 (6,8)				
<b><i>PT: Blutung an der Stelle einer arteriovenösen Fistel</i></b>						
Vadadustat	1768	42 (2,4)	1,31 [0,83; 2,07]	1,32 [0,83; 2,10]	0,01 [-0,01; 0,02]	0,2430
Darbepoetin	1769	32 (1,8)				
<b><i>PT: Kontusion</i></b>						
Vadadustat	1768	31 (1,8)	0,94 [0,58; 1,53]	0,94 [0,57; 1,54]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,8997
Darbepoetin	1769	33 (1,9)				
<b><i>PT: Dialysebedingte Komplikation</i></b>						
Vadadustat	1768	99 (5,6)	0,81 [0,63; 1,05]	0,80 [0,61; 1,05]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,1262
Darbepoetin	1769	122 (6,9)				
<b><i>PT: Sturz</i></b>						
Vadadustat	1768	150 (8,5)	0,94 [0,76; 1,17]	0,94 [0,74; 1,19]	-0,01 [-0,03; 0,02]	0,6339
Darbepoetin	1769	159 (9,0)				
<b><i>PT: Komplikation bei der Hämodialyse</i></b>						
Vadadustat	1768	24 (1,4)	1,00 [0,57; 1,76]	1,00 [0,57; 1,77]	0,00 [-0,01; 0,01]	1,0000
Darbepoetin	1769	24 (1,4)				
<b><i>PT: Verletzung der Gliedmaßen</i></b>						
Vadadustat	1768	36 (2,0)	0,90 [0,58; 1,41]	0,90 [0,57; 1,42]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,7282
Darbepoetin	1769	40 (2,3)				

<b>CI-0017 - UE auf Ebene von SOC und PT</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95-%-KI]</b>	<b>OR [95-%-KI]</b>	<b>RD [95-%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b><i>PT: Hypotonie im Rahmen eines Eingriffs</i></b>						
Vadadustat	1768	69 (3,9)	0,93 [0,68; 1,29]	0,93 [0,67; 1,30]	0,00 [-0,02; 0,01]	0,7329
Darbepoetin	1769	74 (4,2)				
<b><i>PT: Hautabschürfung</i></b>						
Vadadustat	1768	12 (0,7)	0,55 [0,27; 1,10]	0,54 [0,27; 1,10]	-0,01 [-0,01; 0,00]	0,1197
Darbepoetin	1769	22 (1,2)				
<b><i>PT: Hauteinriss</i></b>						
Vadadustat	1768	24 (1,4)	1,09 [0,61; 1,94]	1,09 [0,61; 1,96]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,7694
Darbepoetin	1769	22 (1,2)				
<b><i>PT: Komplikation beim Legen eines Venenzugangs</i></b>						
Vadadustat	1768	24 (1,4)	1,60 [0,84; 3,04]	1,61 [0,84; 3,08]	0,01 [0,00; 0,01]	0,1515
Darbepoetin	1769	15 (0,8)				
<b><i>PT: Funktionsstörung des Gefäßzugangs</i></b>						
Vadadustat	1768	26 (1,5)	1,37 [0,76; 2,46]	1,37 [0,76; 2,49]	0,00 [0,00; 0,01]	0,2988
Darbepoetin	1769	19 (1,1)				
<b><i>PT: Thrombose an der Stelle eines Gefäßzugangs</i></b>						
Vadadustat	1768	30 (1,7)	0,81 [0,50; 1,31]	0,81 [0,50; 1,31]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,4595
Darbepoetin	1769	37 (2,1)				
<b><i>PT: Fraktur des Fußes</i></b>						
Vadadustat	1768	9 (0,5)	0,50 [0,23; 1,11]	0,50 [0,22; 1,11]	-0,01 [-0,01; 0,00]	0,1207
Darbepoetin	1769	18 (1,0)				
<b><i>PT: Schmerzen während eines Eingriffes</i></b>						
Vadadustat	1768	22 (1,2)	1,57 [0,81; 3,06]	1,58 [0,81; 3,10]	0,00 [0,00; 0,01]	0,1854
Darbepoetin	1769	14 (0,8)				

<b>CI-0017 - UE auf Ebene von SOC und PT</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95%-KI]</b>	<b>OR [95%-KI]</b>	<b>RD [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b><i>SOC: Untersuchungen</i></b>						
Vadadustat	1768	218 (12,3)	0,89 [0,75; 1,06]	0,88 [0,72; 1,07]	-0,01 [-0,04; 0,01]	0,2122
Darbepoetin	1769	244 (13,8)				
<b><i>PT: Alaninaminotransferase erhöht</i></b>						
Vadadustat	1768	18 (1,0)	1,39 [0,68; 2,82]	1,39 [0,68; 2,84]	0,00 [0,00; 0,01]	0,3749
Darbepoetin	1769	13 (0,7)				
<b><i>PT: Alkalische Phosphatase im Blut erhöht</i></b>						
Vadadustat	1768	17 (1,0)	0,94 [0,49; 1,83]	0,94 [0,49; 1,84]	0,00 [-0,01; 0,01]	1,0000
Darbepoetin	1769	18 (1,0)				
<b><i>PT: Blutdruck erhöht</i></b>						
Vadadustat	1768	24 (1,4)	1,00 [0,57; 1,76]	1,00 [0,57; 1,77]	0,00 [-0,01; 0,01]	1,0000
Darbepoetin	1769	24 (1,4)				
<b><i>PT: Transaminasen erhöht</i></b>						
Vadadustat	1768	20 (1,1)	0,95 [0,52; 1,75]	0,95 [0,51; 1,76]	0,00 [-0,01; 0,01]	1,0000
Darbepoetin	1769	21 (1,2)				
<b><i>SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i></b>						
Vadadustat	1768	545 (30,8)	0,93 [0,85; 1,03]	0,90 [0,78; 1,04]	-0,02 [-0,05; 0,01]	0,1705
Darbepoetin	1769	584 (33,0)				
<b><i>PT: Überwässerung</i></b>						
Vadadustat	1768	156 (8,8)	0,90 [0,73; 1,11]	0,89 [0,71; 1,12]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,3543
Darbepoetin	1769	173 (9,8)				



<b>CI-0017 - UE auf Ebene von SOC und PT</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95-%-KI]</b>	<b>OR [95-%-KI]</b>	<b>RD [95-%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b><i>PT: Hyperkaliämie</i></b>						
Vadadustat	1768	160 (9,1)	0,84 [0,69; 1,02]	0,82 [0,66; 1,03]	-0,02 [-0,04; 0,01]	0,0915
Darbepoetin	1769	191 (10,8)				
<b><i>PT: Hypokaliämie</i></b>						
Vadadustat	1768	28 (1,6)	0,78 [0,48; 1,27]	0,77 [0,47; 1,28]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,3774
Darbepoetin	1769	36 (2,0)				
<b><i>PT: Hyperphosphatämie</i></b>						
Vadadustat	1768	28 (1,6)	0,50 [0,32; 0,78]	0,49 [0,31; 0,78]	-0,02 [-0,03; 0,00]	<b>0,0027</b>
Darbepoetin	1769	56 (3,2)				
<b><i>PT: Hypoglykämie</i></b>						
Vadadustat	1768	92 (5,2)	1,18 [0,88; 1,58]	1,19 [0,87; 1,62]	0,01 [-0,01; 0,02]	0,2724
Darbepoetin	1769	78 (4,4)				
<b><i>PT: Appetit vermindert</i></b>						
Vadadustat	1768	37 (2,1)	1,42 [0,87; 2,34]	1,43 [0,86; 2,38]	0,01 [0,00; 0,02]	0,1648
Darbepoetin	1769	26 (1,5)				
<b><i>PT: Diabetes mellitus</i></b>						
Vadadustat	1768	22 (1,2)	1,10 [0,60; 2,01]	1,10 [0,60; 2,03]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,7594
Darbepoetin	1769	20 (1,1)				
<b><i>PT: Hyperglykämie</i></b>						
Vadadustat	1768	27 (1,5)	0,73 [0,45; 1,19]	0,73 [0,44; 1,20]	-0,01 [-0,02; 0,00]	0,2561
Darbepoetin	1769	37 (2,1)				
<b><i>PT: Hypokalzämie</i></b>						
Vadadustat	1768	31 (1,8)	1,03 [0,63; 1,70]	1,03 [0,62; 1,72]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,8982
Darbepoetin	1769	30 (1,7)				

<b>CI-0017 - UE auf Ebene von SOC und PT</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95-%-KI]</b>	<b>OR [95-%-KI]</b>	<b>RD [95-%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b><i>PT: Eisenüberladung</i></b>						
Vadadustat	1768	12 (0,7)	0,67 [0,32; 1,38]	0,66 [0,32; 1,38]	0,00 [-0,01; 0,00]	0,3595
Darbepoetin	1769	18 (1,0)				
<b><i>PT: Hyponatriämie</i></b>						
Vadadustat	1768	20 (1,1)	0,77 [0,43; 1,37]	0,77 [0,43; 1,38]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,4584
Darbepoetin	1769	26 (1,5)				
<b><i>PT: Vitamin D-Mangel</i></b>						
Vadadustat	1768	17 (1,0)	0,74 [0,40; 1,38]	0,74 [0,39; 1,38]	0,00 [-0,01; 0,00]	0,4269
Darbepoetin	1769	23 (1,3)				
<b><i>SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</i></b>						
Vadadustat	1768	397 (22,4)	0,91 [0,81; 1,02]	0,88 [0,75; 1,03]	-0,02 [-0,05; 0,00]	0,1132
Darbepoetin	1769	438 (24,8)				
<b><i>PT: Arthralgie</i></b>						
Vadadustat	1768	61 (3,5)	0,84 [0,60; 1,17]	0,83 [0,59; 1,17]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0,3327
Darbepoetin	1769	73 (4,1)				
<b><i>PT: Rückenschmerzen</i></b>						
Vadadustat	1768	76 (4,3)	0,77 [0,57; 1,03]	0,76 [0,56; 1,03]	-0,01 [-0,03; 0,00]	0,0878
Darbepoetin	1769	99 (5,6)				
<b><i>PT: Muskelspasmen</i></b>						
Vadadustat	1768	78 (4,4)	1,11 [0,81; 1,53]	1,12 [0,81; 1,56]	0,00 [-0,01; 0,02]	0,5032
Darbepoetin	1769	70 (4,0)				

<b>CI-0017 - UE auf Ebene von SOC und PT</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95-%-KI]</b>	<b>OR [95-%-KI]</b>	<b>RD [95-%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b><i>PT: Muskelschwäche</i></b>						
Vadadustat	1768	13 (0,7)	0,68 [0,34; 1,38]	0,68 [0,34; 1,39]	0,00 [-0,01; 0,00]	0,3749
Darbepoetin	1769	19 (1,1)				
<b><i>PT: Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend</i></b>						
Vadadustat	1768	23 (1,3)	1,05 [0,59; 1,87]	1,05 [0,58; 1,88]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,8822
Darbepoetin	1769	22 (1,2)				
<b><i>PT: Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems</i></b>						
Vadadustat	1768	49 (2,8)	1,23 [0,81; 1,85]	1,23 [0,81; 1,88]	0,01 [-0,01; 0,02]	0,3366
Darbepoetin	1769	40 (2,3)				
<b><i>PT: Myalgie</i></b>						
Vadadustat	1768	19 (1,1)	1,90 [0,89; 4,08]	1,91 [0,89; 4,12]	0,01 [0,00; 0,01]	0,0973
Darbepoetin	1769	10 (0,6)				
<b><i>PT: Nackenschmerzen</i></b>						
Vadadustat	1768	18 (1,0)	0,90 [0,48; 1,70]	0,90 [0,47; 1,71]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,8707
Darbepoetin	1769	20 (1,1)				
<b><i>PT: Osteoarthritis</i></b>						
Vadadustat	1768	30 (1,7)	1,31 [0,76; 2,24]	1,31 [0,76; 2,26]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,3372
Darbepoetin	1769	23 (1,3)				
<b><i>PT: Schmerz in einer Extremität</i></b>						
Vadadustat	1768	91 (5,2)	0,78 [0,60; 1,02]	0,77 [0,58; 1,02]	-0,01 [-0,03; 0,00]	0,0738
Darbepoetin	1769	117 (6,6)				

<b>CI-0017 - UE auf Ebene von SOC und PT</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95%-KI]</b>	<b>OR [95%-KI]</b>	<b>RD [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b><i>SOC: Erkrankungen des Nervensystems</i></b>						
Vadadustat	1768	452 (25,6)	1,05 [0,94; 1,18]	1,07 [0,92; 1,25]	0,01 [-0,02; 0,04]	0,3714
Darbepoetin	1769	429 (24,2)				
<b><i>PT: Synkope</i></b>						
Vadadustat	1768	41 (2,3)	0,77 [0,52; 1,16]	0,77 [0,51; 1,16]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0,2500
Darbepoetin	1769	53 (3,0)				
<b><i>PT: Schwindelgefühl</i></b>						
Vadadustat	1768	80 (4,5)	1,33 [0,96; 1,85]	1,35 [0,96; 1,90]	0,01 [0,00; 0,03]	0,0853
Darbepoetin	1769	60 (3,4)				
<b><i>PT: Enzephalopathie</i></b>						
Vadadustat	1768	22 (1,2)	0,82 [0,47; 1,43]	0,81 [0,46; 1,43]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,5655
Darbepoetin	1769	27 (1,5)				
<b><i>PT: Metabolische Enzephalopathie</i></b>						
Vadadustat	1768	27 (1,5)	0,77 [0,47; 1,27]	0,77 [0,46; 1,27]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,3699
Darbepoetin	1769	35 (2,0)				
<b><i>PT: Kopfschmerz</i></b>						
Vadadustat	1768	160 (9,1)	1,19 [0,95; 1,48]	1,20 [0,95; 1,53]	0,01 [-0,01; 0,04]	0,1289
Darbepoetin	1769	135 (7,6)				
<b><i>PT: Krampfanfall</i></b>						
Vadadustat	1768	21 (1,2)	1,11 [0,60; 2,05]	1,11 [0,59; 2,07]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,7538
Darbepoetin	1769	19 (1,1)				

<b>CI-0017 - UE auf Ebene von SOC und PT</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95-%-KI]</b>	<b>OR [95-%-KI]</b>	<b>RD [95-%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b><i>SOC: Psychiatrische Erkrankungen</i></b>						
Vadadustat	1768	171 (9,7)	0,94 [0,77; 1,15]	0,93 [0,75; 1,16]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,5749
Darbepoetin	1769	182 (10,3)				
<b><i>PT: Gemütszustand verändert</i></b>						
Vadadustat	1768	23 (1,3)	0,58 [0,35; 0,96]	0,57 [0,34; 0,96]	-0,01 [-0,02; 0,00]	<b>0,0411</b>
Darbepoetin	1769	40 (2,3)				
<b><i>PT: Angst</i></b>						
Vadadustat	1768	40 (2,3)	0,80 [0,53; 1,21]	0,80 [0,52; 1,21]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0,3366
Darbepoetin	1769	50 (2,8)				
<b><i>PT: Depression</i></b>						
Vadadustat	1768	34 (1,9)	1,55 [0,91; 2,63]	1,56 [0,91; 2,67]	0,01 [0,00; 0,02]	0,1083
Darbepoetin	1769	22 (1,2)				
<b><i>PT: Schlaflosigkeit</i></b>						
Vadadustat	1768	50 (2,8)	1,06 [0,72; 1,58]	1,07 [0,71; 1,60]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,7588
Darbepoetin	1769	47 (2,7)				
<b><i>SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i></b>						
Vadadustat	1768	109 (6,2)	1,15 [0,88; 1,50]	1,16 [0,87; 1,54]	0,01 [-0,01; 0,02]	0,3137
Darbepoetin	1769	95 (5,4)				
<b><i>PT: Hämaturie</i></b>						
Vadadustat	1768	22 (1,2)	1,29 [0,69; 2,43]	1,30 [0,69; 2,45]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,4269
Darbepoetin	1769	17 (1,0)				

<b>CI-0017 - UE auf Ebene von SOC und PT</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95%-KI]</b>	<b>OR [95%-KI]</b>	<b>RD [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b><i>SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i></b>						
Vadadustat	1768	449 (25,4)	0,84 [0,76; 0,94]	0,79 [0,68; 0,91]	-0,05 [-0,08; -0,02]	<b>0,0016</b>
Darbepoetin	1769	534 (30,2)				
<b><i>PT: Akutes Lungenödem</i></b>						
Vadadustat	1768	24 (1,4)	1,60 [0,84; 3,04]	1,61 [0,84; 3,08]	0,01 [0,00; 0,01]	0,1515
Darbepoetin	1769	15 (0,8)				
<b><i>PT: Akute respiratorische Insuffizienz</i></b>						
Vadadustat	1768	54 (3,1)	0,79 [0,56; 1,13]	0,79 [0,55; 1,13]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0,2309
Darbepoetin	1769	68 (3,8)				
<b><i>PT: Respiratorische Insuffizienz</i></b>						
Vadadustat	1768	36 (2,0)	0,78 [0,51; 1,21]	0,78 [0,50; 1,21]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0,3146
Darbepoetin	1769	46 (2,6)				
<b><i>PT: Dyspnoe</i></b>						
Vadadustat	1768	92 (5,2)	0,77 [0,59; 1,01]	0,76 [0,57; 1,01]	-0,02 [-0,03; 0,00]	0,0647
Darbepoetin	1769	119 (6,7)				
<b><i>PT: Pleuraerguss</i></b>						
Vadadustat	1768	68 (3,8)	1,06 [0,76; 1,49]	1,07 [0,75; 1,51]	0,00 [-0,01; 0,02]	0,7238
Darbepoetin	1769	64 (3,6)				
<b><i>PT: Lungenödem</i></b>						
Vadadustat	1768	50 (2,8)	0,82 [0,57; 1,19]	0,81 [0,56; 1,19]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0,3349
Darbepoetin	1769	61 (3,4)				

<b>CI-0017 - UE auf Ebene von SOC und PT</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95-%-KI]</b>	<b>OR [95-%-KI]</b>	<b>RD [95-%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b><i>PT: Husten mit Auswurf</i></b>						
Vadadustat	1768	11 (0,6)	0,42 [0,21; 0,85]	0,42 [0,21; 0,85]	-0,01 [-0,02; 0,00]	<b>0,0194</b>
Darbepoetin	1769	26 (1,5)				
<b><i>PT: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung</i></b>						
Vadadustat	1768	34 (1,9)	1,03 [0,64; 1,66]	1,03 [0,64; 1,67]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,9027
Darbepoetin	1769	33 (1,9)				
<b><i>PT: Husten</i></b>						
Vadadustat	1768	99 (5,6)	0,82 [0,63; 1,06]	0,81 [0,61; 1,06]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,1436
Darbepoetin	1769	121 (6,8)				
<b><i>PT: Epistaxis</i></b>						
Vadadustat	1768	22 (1,2)	0,82 [0,47; 1,43]	0,81 [0,46; 1,43]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,5655
Darbepoetin	1769	27 (1,5)				
<b><i>PT: pulmonale Hypertonie</i></b>						
Vadadustat	1768	34 (1,9)	0,79 [0,51; 1,23]	0,79 [0,50; 1,24]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0,3567
Darbepoetin	1769	43 (2,4)				
<b><i>PT: Giemen</i></b>						
Vadadustat	1768	12 (0,7)	0,63 [0,31; 1,30]	0,63 [0,30; 1,30]	0,00 [-0,01; 0,00]	0,2789
Darbepoetin	1769	19 (1,1)				
<b><i>SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i></b>						
Vadadustat	1768	219 (12,4)	0,89 [0,75; 1,06]	0,88 [0,72; 1,06]	-0,02 [-0,04; 0,01]	0,1957
Darbepoetin	1769	246 (13,9)				

<b>CI-0017 - UE auf Ebene von SOC und PT</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95-%-KI]</b>	<b>OR [95-%-KI]</b>	<b>RD [95-%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b><i>PT: Diabetischer Fuß</i></b>						
Vadadustat	1768	24 (1,4)	0,73 [0,43; 1,23]	0,72 [0,43; 1,23]	-0,01 [-0,01; 0,00]	0,2853
Darbepoetin	1769	33 (1,9)				
<b><i>PT: Pruritus</i></b>						
Vadadustat	1768	72 (4,1)	1,24 [0,88; 1,74]	1,25 [0,88; 1,78]	0,01 [-0,01; 0,02]	0,2124
Darbepoetin	1769	58 (3,3)				
<b><i>PT: Ausschlag</i></b>						
Vadadustat	1768	19 (1,1)	1,27 [0,65; 2,49]	1,27 [0,64; 2,51]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,4974
Darbepoetin	1769	15 (0,8)				
<b><i>PT: Hautulkus</i></b>						
Vadadustat	1768	29 (1,6)	0,74 [0,46; 1,20]	0,74 [0,46; 1,20]	-0,01 [-0,02; 0,00]	0,2703
Darbepoetin	1769	39 (2,2)				
<b><i>PT: Dekubitalgeschwür</i></b>						
Vadadustat	1768	15 (0,8)	0,83 [0,42; 1,65]	0,83 [0,42; 1,66]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,7271
Darbepoetin	1769	18 (1,0)				
<b><i>SOC: Gefäßerkrankungen</i></b>						
Vadadustat	1768	526 (29,8)	0,92 [0,84; 1,02]	0,89 [0,77; 1,03]	-0,02 [-0,05; 0,01]	0,1266
Darbepoetin	1769	569 (32,2)				
<b><i>PT: Hypertonie</i></b>						
Vadadustat	1768	187 (10,6)	0,77 [0,64; 0,92]	0,74 [0,60; 0,91]	-0,03 [-0,06; -0,01]	<b>0,0040</b>
Darbepoetin	1769	244 (13,8)				



<b>CI-0017 - UE auf Ebene von SOC und PT</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95%-KI]</b>	<b>OR [95%-KI]</b>	<b>RD [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b><i>PT: Hypertensive Dringlichkeit</i></b>						
Vadadustat	1768	35 (2,0)	0,83 [0,54; 1,30]	0,83 [0,53; 1,31]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,4896
Darbepoetin	1769	42 (2,4)				
<b><i>PT: Hypotonie</i></b>						
Vadadustat	1768	146 (8,3)	1,04 [0,83; 1,29]	1,04 [0,82; 1,32]	0,00 [-0,02; 0,02]	0,7586
Darbepoetin	1769	141 (8,0)				
<b><i>PT: Aortenstenose</i></b>						
Vadadustat	1768	11 (0,6)	0,58 [0,28; 1,21]	0,58 [0,27; 1,22]	0,00 [-0,01; 0,00]	0,1986
Darbepoetin	1769	19 (1,1)				
<b><i>PT: Venenstenose</i></b>						
Vadadustat	1768	28 (1,6)	1,65 [0,91; 3,00]	1,66 [0,90; 3,04]	0,01 [0,00; 0,01]	0,1016
Darbepoetin	1769	17 (1,0)				
<b><i>PT: Tiefe Beinvenenthrombose</i></b>						
Vadadustat	1768	20 (1,1)	1,25 [0,65; 2,41]	1,25 [0,65; 2,43]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,5091
Darbepoetin	1769	16 (0,9)				
<b><i>PT: Hämatom</i></b>						
Vadadustat	1768	31 (1,8)	0,91 [0,56; 1,48]	0,91 [0,56; 1,49]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,8025
Darbepoetin	1769	34 (1,9)				
<b><i>PT: Hypertensive Krise</i></b>						
Vadadustat	1768	25 (1,4)	0,93 [0,54; 1,59]	0,93 [0,53; 1,60]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,8891
Darbepoetin	1769	27 (1,5)				
<b><i>PT: Hypertensiver Notfall</i></b>						
Vadadustat	1768	20 (1,1)	0,77 [0,43; 1,37]	0,77 [0,43; 1,38]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,4584
Darbepoetin	1769	26 (1,5)				

<b>CI-0017 - UE auf Ebene von SOC und PT</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95%-KI]</b>	<b>OR [95%-KI]</b>	<b>RD [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b><i>PT: Periphere arterielle Verschlusskrankheit</i></b>						
Vadadustat	1768	23 (1,3)	1,44 [0,76; 2,71]	1,44 [0,76; 2,74]	0,00 [0,00; 0,01]	0,2655
Darbepoetin	1769	16 (0,9)				
<b><i>PT: Periphere Gefäßerkrankung</i></b>						
Vadadustat	1768	22 (1,2)	0,92 [0,52; 1,63]	0,92 [0,51; 1,64]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,8822
Darbepoetin	1769	24 (1,4)				
<b><i>SOC: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i></b>						
Vadadustat	1768	40 (2,3)	1,11 [0,71; 1,74]	1,11 [0,71; 1,76]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,6452
Darbepoetin	1769	36 (2,0)				
<b><i>PT: Vertigo</i></b>						
Vadadustat	1768	16 (0,9)	0,89 [0,46; 1,74]	0,89 [0,45; 1,75]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,8635
Darbepoetin	1769	18 (1,0)				
<b><i>SOC: Endokrine Erkrankungen</i></b>						
Vadadustat	1768	63 (3,6)	1,07 [0,75; 1,51]	1,07 [0,75; 1,54]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,7137
Darbepoetin	1769	59 (3,3)				
<b><i>PT: Hyperparathyreoidismus sekundär</i></b>						
Vadadustat	1768	22 (1,2)	0,85 [0,48; 1,49]	0,84 [0,48; 1,50]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,6633
Darbepoetin	1769	26 (1,5)				
<b><i>SOC: Augenerkrankungen</i></b>						
Vadadustat	1768	112 (6,3)	0,93 [0,72; 1,19]	0,92 [0,71; 1,20]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0,5877
Darbepoetin	1769	121 (6,8)				
<b><i>PT: Katarakt</i></b>						
Vadadustat	1768	21 (1,2)	0,75 [0,43; 1,32]	0,75 [0,42; 1,32]	0,00 [-0,01; 0,00]	0,3883
Darbepoetin	1769	28 (1,6)				

<b>CI-0017 - UE auf Ebene von SOC und PT</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95-%-KI]</b>	<b>OR [95-%-KI]</b>	<b>RD [95-%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b>SOC: Erkrankungen des Immunsystems</b>						
Vadadustat	1768	34 (1,9)	0,94 [0,59; 1,50]	0,94 [0,59; 1,52]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,9040
Darbepoetin	1769	36 (2,0)				
<b>SOC: Produktprobleme</b>						
Vadadustat	1768	21 (1,2)	0,96 [0,53; 1,73]	0,95 [0,52; 1,74]	0,00 [-0,01; 0,01]	1,0000
Darbepoetin	1769	22 (1,2)				
<b>SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>						
Vadadustat	1768	68 (3,8)	1,00 [0,72; 1,39]	1,00 [0,71; 1,41]	0,00 [-0,01; 0,01]	1,0000
Darbepoetin	1769	68 (3,8)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Fisher-Test, unstratifizierte Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Vierfeldertafel, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

### **Endpunkt „Schwere UE“ auf Ebene der SOC und PT**

Im Folgenden werden schwere UE auf Ebene der SOC und PT aufgeführt, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Behandlungsarm in den Studien CI-0016 und CI-0017 aufgetreten sind. Darüber hinaus werden schwere UE dargestellt, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind.

In der Studie CI-0016 zeigen sich keine signifikanten Behandlungsunterschiede bei schweren UE auf Ebene der SOC und PT (Tabelle 4-51).

In der Studie CI-0017 zeigen sich bei der Betrachtung der schwere UE signifikante Unterschiede zugunsten von Vadadustat im SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ (RR [95-%-KI]: 0,55 [0,33; 0,94], p = 0,0348) sowie im SOC „Psychiatrische Erkrankungen“ (RR [95-%-KI]: 0,38 [0,17; 0,80], p = 0,0131). Schwere UE innerhalb des SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ traten dabei bei 1,2 % der Patienten im Vadadustat- und bei 2,2 % der Patienten im Darbepoetin-Arm auf. Von schweren UE im SOC „Psychiatrische Erkrankungen“ waren 0,5 % der Vadadustat und 1,4 % der Darbepoetin behandelten Patienten betroffen.

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere UE“ auf Ebene der SOC und PT aus der Studie CI-0016 für das zu bewertende Arzneimittel

<b>CI-0016 – Schwere UE auf Ebene von SOC und PT</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95%-KI]</b>	<b>OR [95%-KI]</b>	<b>RD [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b><i>SOC: Herzerkrankungen</i></b>						
Vadadustat	179	21 (11,7)	1,09 [0,61; 1,94]	1,10 [0,58; 2,11]	0,01 [-0,06; 0,07]	0,8686
Darbepoetin	186	20 (10,8)				
<b><i>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i></b>						
Vadadustat	179	5 (2,8)	0,43 [0,16; 1,20]	0,42 [0,14; 1,21]	-0,04 [-0,08; 0,01]	0,1353
Darbepoetin	186	12 (6,4)				
<b><i>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i></b>						
Vadadustat	179	18 (10,1)	0,75 [0,42; 1,32]	0,72 [0,38; 1,37]	-0,03 [-0,10; 0,03]	0,3344
Darbepoetin	186	25 (13,4)				
<b><i>SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</i></b>						
Vadadustat	179	10 (5,6)	1,15 [0,48; 2,77]	1,16 [0,46; 2,93]	0,01 [-0,04; 0,05]	0,8163
Darbepoetin	186	9 (4,8)				
<b><i>SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i></b>						
Vadadustat	179	14 (7,8)	1,62 [0,72; 3,64]	1,67 [0,70; 3,96]	0,03 [-0,02; 0,08]	0,2845
Darbepoetin	186	9 (4,8)				
<b><i>PT: Überwässerung</i></b>						
Vadadustat	179	9 (5,0)	3,12 [0,86; 11,33]	3,23 [0,86; 12,13]	0,03 [0,00; 0,07]	0,0819
Darbepoetin	186	3 (1,6)				
<b><i>SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i></b>						
Vadadustat	179	12 (6,7)	1,56 [0,65; 3,72]	1,60 [0,64; 4,01]	0,02 [-0,02; 0,07]	0,3625
Darbepoetin	186	8 (4,3)				

<b>CI-0016 – Schwere UE auf Ebene von SOC und PT</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95%-KI]</b>	<b>OR [95%-KI]</b>	<b>RD [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b>SOC: Gefäßerkrankungen</b>						
Vadadustat	179	10 (5,6)	1,15 [0,48; 2,77]	1,16 [0,46; 2,93]	0,01 [-0,04; 0,05]	0,8163
Darbepoetin	186	9 (4,8)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Fisher-Test, unstratifizierte Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Vierfeldertafel, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere UE“ auf Ebene der SOC und PT aus der Studie CI-0017 für das zu bewertende Arzneimittel

<b>CI-0017 – Schwere UE auf Ebene von SOC und PT</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95%-KI]</b>	<b>OR [95%-KI]</b>	<b>RD [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b>SOC: Herzerkrankungen</b>						
Vadadustat	1768	242 (13,7)	0,87 [0,74; 1,02]	0,85 [0,71; 1,02]	-0,02 [-0,04; 0,00]	0,0965
Darbepoetin	1769	278 (15,7)				
<b>PT: Akuter Myokardinfarkt</b>						
Vadadustat	1768	65 (3,7)	1,16 [0,82; 1,65]	1,17 [0,81; 1,68]	0,01 [-0,01; 0,02]	0,4071
Darbepoetin	1769	56 (3,2)				
<b>PT: Vorhofflimmern</b>						
Vadadustat	1768	27 (1,5)	1,00 [0,59; 1,70]	1,00 [0,58; 1,71]	0,00 [-0,01; 0,01]	1,0000
Darbepoetin	1769	27 (1,5)				
<b>PT: Herzstillstand</b>						
Vadadustat	1768	49 (2,8)	0,85 [0,58; 1,23]	0,84 [0,57; 1,24]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0,4324
Darbepoetin	1769	58 (3,3)				

<b>CI-0017 – Schwere UE auf Ebene von SOC und PT</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95%-KI]</b>	<b>OR [95%-KI]</b>	<b>RD [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b><i>PT: Herzinsuffizienz dekompensiert</i></b>						
Vadadustat	1768	29 (1,6)	0,97 [0,58; 1,60]	0,97 [0,58; 1,62]	0,00 [-0,01; 0,01]	1,0000
Darbepoetin	1769	30 (1,7)				
<b><i>PT: Akute Linksherzinsuffizienz</i></b>						
Vadadustat	1768	12 (0,7)	0,60 [0,29; 1,22]	0,60 [0,29; 1,23]	0,00 [-0,01; 0,00]	0,2132
Darbepoetin	1769	20 (1,1)				
<b><i>PT: Herz- und Atemstillstand</i></b>						
Vadadustat	1768	28 (1,6)	1,08 [0,63; 1,83]	1,08 [0,63; 1,85]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,7861
Darbepoetin	1769	26 (1,5)				
<b><i>PT: Koronare Herzerkrankung</i></b>						
Vadadustat	1768	19 (1,1)	0,76 [0,42; 1,38]	0,76 [0,42; 1,38]	0,00 [-0,01; 0,00]	0,4485
Darbepoetin	1769	25 (1,4)				
<b><i>SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</i></b>						
Vadadustat	1768	21 (1,2)	0,55 [0,33; 0,94]	0,55 [0,32; 0,94]	-0,01 [-0,02; 0,00]	<b>0,0348</b>
Darbepoetin	1769	38 (2,1)				
<b><i>SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i></b>						
Vadadustat	1768	55 (3,1)	1,06 [0,73; 1,54]	1,06 [0,72; 1,56]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,7695
Darbepoetin	1769	52 (2,9)				
<b><i>PT: Anämie</i></b>						
Vadadustat	1768	23 (1,3)	0,89 [0,51; 1,55]	0,88 [0,50; 1,55]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,7739
Darbepoetin	1769	26 (1,5)				
<b><i>PT: Anämie durch Blutverlust</i></b>						
Vadadustat	1768	17 (1,0)	0,94 [0,49; 1,83]	0,94 [0,49; 1,84]	0,00 [-0,01; 0,01]	1,0000
Darbepoetin	1769	18 (1,0)				

<b>CI-0017 – Schwere UE auf Ebene von SOC und PT</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95%-KI]</b>	<b>OR [95%-KI]</b>	<b>RD [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b><i>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i></b>						
Vadadustat	1768	120 (6,8)	1,12 [0,87; 1,44]	1,13 [0,86; 1,48]	0,01 [-0,01; 0,02]	0,3734
Darbepoetin	1769	107 (6,0)				
<b><i>PT: Gastrointestinalblutung</i></b>						
Vadadustat	1768	24 (1,4)	1,14 [0,64; 2,05]	1,15 [0,64; 2,07]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,6566
Darbepoetin	1769	21 (1,2)				
<b><i>SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i></b>						
Vadadustat	1768	70 (4,0)	0,95 [0,69; 1,30]	0,94 [0,68; 1,32]	0,00 [-0,02; 0,01]	0,7986
Darbepoetin	1769	74 (4,2)				
<b><i>PT: Tod</i></b>						
Vadadustat	1768	23 (1,3)	1,64 [0,85; 3,18]	1,65 [0,85; 3,22]	0,01 [0,00; 0,01]	0,1412
Darbepoetin	1769	14 (0,8)				
<b><i>SOC: Leber- und Gallenerkrankungen</i></b>						
Vadadustat	1768	20 (1,1)	1,11 [0,59; 2,09]	1,11 [0,59; 2,11]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,7479
Darbepoetin	1769	18 (1,0)				
<b><i>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i></b>						
Vadadustat	1768	292 (16,5)	0,92 [0,80; 1,06]	0,90 [0,76; 1,07]	-0,01 [-0,04; 0,01]	0,2658
Darbepoetin	1769	318 (18,0)				
<b><i>PT: Zellulitis</i></b>						
Vadadustat	1768	19 (1,1)	0,86 [0,47; 1,59]	0,86 [0,47; 1,60]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,7538
Darbepoetin	1769	22 (1,2)				

<b>CI-0017 – Schwere UE auf Ebene von SOC und PT</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95-%-KI]</b>	<b>OR [95-%-KI]</b>	<b>RD [95-%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b><i>PT: Gangrän</i></b>						
Vadadustat	1768	18 (1,0)	1,13 [0,58; 2,20]	1,13 [0,57; 2,22]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,7346
Darbepoetin	1769	16 (0,9)				
<b><i>PT: Osteomyelitis</i></b>						
Vadadustat	1768	20 (1,1)	0,77 [0,43; 1,37]	0,77 [0,43; 1,38]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,4584
Darbepoetin	1769	26 (1,5)				
<b><i>PT: Pneumonie</i></b>						
Vadadustat	1768	79 (4,5)	1,10 [0,80; 1,50]	1,10 [0,80; 1,53]	0,00 [-0,01; 0,02]	0,5618
Darbepoetin	1769	72 (4,1)				
<b><i>PT: Sepsis</i></b>						
Vadadustat	1768	62 (3,5)	0,98 [0,70; 1,39]	0,98 [0,69; 1,41]	0,00 [-0,01; 0,01]	1,0000
Darbepoetin	1769	63 (3,6)				
<b><i>PT: Septischer Schock</i></b>						
Vadadustat	1768	40 (2,3)	0,95 [0,62; 1,46]	0,95 [0,61; 1,48]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,9111
Darbepoetin	1769	42 (2,4)				
<b><i>PT: Staphylokokken-Bakteriämie</i></b>						
Vadadustat	1768	12 (0,7)	0,67 [0,32; 1,38]	0,66 [0,32; 1,38]	0,00 [-0,01; 0,00]	0,3595
Darbepoetin	1769	18 (1,0)				
<b><i>SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</i></b>						
Vadadustat	1768	117 (6,6)	0,82 [0,65; 1,04]	0,81 [0,63; 1,04]	-0,01 [-0,03; 0,00]	0,1071
Darbepoetin	1769	143 (8,1)				
<b><i>SOC: Untersuchungen</i></b>						
Vadadustat	1768	18 (1,0)	1,13 [0,58; 2,20]	1,13 [0,57; 2,22]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,7346
Darbepoetin	1769	16 (0,9)				



<b>CI-0017 – Schwere UE auf Ebene von SOC und PT</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95-%-KI]</b>	<b>OR [95-%-KI]</b>	<b>RD [95-%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b>SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>						
Vadadustat	1768	127 (7,2)	1,04 [0,82; 1,32]	1,04 [0,81; 1,35]	0,00 [-0,01; 0,02]	0,7430
Darbepoetin	1769	122 (6,9)				
<b>PT: Überwässerung</b>						
Vadadustat	1768	61 (3,5)	1,45 [0,99; 2,14]	1,47 [0,99; 2,19]	0,01 [0,00; 0,02]	0,0581
Darbepoetin	1769	42 (2,4)				
<b>PT: Hyperkaliämie</b>						
Vadadustat	1768	37 (2,1)	0,76 [0,50; 1,15]	0,75 [0,49; 1,16]	-0,01 [-0,02; 0,00]	0,2296
Darbepoetin	1769	49 (2,8)				
<b>PT: Hypoglykämie</b>						
Vadadustat	1768	18 (1,0)	1,39 [0,68; 2,82]	1,39 [0,68; 2,84]	0,00 [0,00; 0,01]	0,3749
Darbepoetin	1769	13 (0,7)				
<b>SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>						
Vadadustat	1768	30 (1,7)	0,79 [0,49; 1,27]	0,79 [0,48; 1,27]	0,00 [-0,01; 0,00]	0,3915
Darbepoetin	1769	38 (2,1)				
<b>SOC: Erkrankungen des Nervensystems</b>						
Vadadustat	1768	99 (5,6)	0,97 [0,74; 1,27]	0,97 [0,73; 1,29]	0,00 [-0,02; 0,01]	0,8846
Darbepoetin	1769	102 (5,8)				
<b>SOC: Psychiatrische Erkrankungen</b>						
Vadadustat	1768	9 (0,5)	0,38 [0,17; 0,80]	0,37 [0,17; 0,80]	-0,01 [-0,01; 0,00]	<b>0,0131</b>
Darbepoetin	1769	24 (1,4)				
<b>SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>						
Vadadustat	1768	33 (1,9)	1,74 [0,99; 3,04]	1,75 [0,99; 3,09]	0,01 [0,00; 0,02]	0,0517
Darbepoetin	1769	19 (1,1)				

<b>CI-0017 – Schwere UE auf Ebene von SOC und PT</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95%-KI]</b>	<b>OR [95%-KI]</b>	<b>RD [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b><i>SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i></b>						
Vadadustat	1768	129 (7,3)	0,92 [0,73; 1,16]	0,92 [0,71; 1,17]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0,5260
Darbepoetin	1769	140 (7,9)				
<b><i>PT: Respiratorische Insuffizienz</i></b>						
Vadadustat	1768	25 (1,4)	0,71 [0,43; 1,19]	0,71 [0,42; 1,19]	-0,01 [-0,02; 0,00]	0,2410
Darbepoetin	1769	35 (2,0)				
<b><i>PT: Akute respiratorische Insuffizienz</i></b>						
Vadadustat	1768	37 (2,1)	0,90 [0,58; 1,40]	0,90 [0,57; 1,41]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,7315
Darbepoetin	1769	41 (2,3)				
<b><i>PT: Pleuraerguss</i></b>						
Vadadustat	1768	13 (0,7)	0,72 [0,36; 1,47]	0,72 [0,35; 1,48]	0,00 [-0,01; 0,00]	0,4712
Darbepoetin	1769	18 (1,0)				
<b><i>PT: Lungenödem</i></b>						
Vadadustat	1768	20 (1,1)	1,25 [0,65; 2,41]	1,25 [0,65; 2,43]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,5091
Darbepoetin	1769	16 (0,9)				
<b><i>SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i></b>						
Vadadustat	1768	13 (0,7)	0,62 [0,31; 1,23]	0,62 [0,31; 1,24]	0,00 [-0,01; 0,00]	0,2272
Darbepoetin	1769	21 (1,2)				
<b><i>SOC: Gefäßerkrankungen</i></b>						
Vadadustat	1768	131 (7,4)	1,03 [0,82; 1,31]	1,03 [0,80; 1,33]	0,00 [-0,01; 0,02]	0,7963
Darbepoetin	1769	127 (7,2)				
<b><i>PT: Hypertonie</i></b>						
Vadadustat	1768	16 (0,9)	0,89 [0,46; 1,74]	0,89 [0,45; 1,75]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,8635
Darbepoetin	1769	18 (1,0)				

<b>CI-0017 – Schwere UE auf Ebene von SOC und PT</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95-%-KI]</b>	<b>OR [95-%-KI]</b>	<b>RD [95-%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b>PT: Hypotonie</b>						
Vadadustat	1768	21 (1,2)	1,31 [0,69; 2,51]	1,32 [0,68; 2,53]	0,00 [0,00; 0,01]	0,4152
Darbepoetin	1769	16 (0,9)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Fisher-Test, unstratifizierte Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Vierfeldertafel, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

### Meta-Analyse

Da die Studien CI-0016 und CI-0017 die gleiche Fragestellung adressieren und eine ausreichende methodische und medizinische Vergleichbarkeit aufweisen, ist im Folgenden eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse der Endpunkte „UE“ und „Schwere UE“ auf Ebene der SOC und PT dargestellt. Detaillierte Angaben zur Methodik der durchgeführten Meta-Analyse sind unter Abschnitt 4.2.5.3 angegeben.

### Endpunkt „UE“ auf Ebene der SOC und PT

Die Beurteilung der Heterogenität erfolgte anhand der Berechnung des Cochrans Q,  $I^2$  und der Between-Study-Varianz. Da sich anhand der Heterogenitätstests keine Heterogenität für die betrachteten Effektschätzer zeigte ( $I^2 = 0\%$ ,  $\tau^2 = 0\%$ ,  $p > 0,05$ ), ist die nachfolgende meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse sachgerecht (Abbildung 4-11 bis Abbildung 4-24).

In Tabelle 4-53 werden UE auf Ebene der SOC und PT aufgeführt, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Behandlungsarm bei der meta-analytischen Zusammenfassung der Studien CI-0016 und CI-0017 aufgetreten sind. Darüber hinaus werden UE dargestellt, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind.

Im Rahmen der meta-analytischen Auswertung der UE auf Ebene der SOC und PT wurden die in der Studie CI-0016 beobachteten signifikanten Behandlungsunterschiede nicht bestätigt. Dagegen zeigt sich eine weitreichende Übereinstimmung der Ergebnisse der Studie CI-0017, welche im Vergleich zur Studie CI-0016 eine etwa 10-fach größere Studienpopulation aufwies, mit den Ergebnissen der Meta-Analyse.

So zeigten sich im Rahmen der meta-analytischen Zusammenfassung signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten von Darbepoetin im SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (RR [95%-KI]: 1,09 [1,01; 1,18],  $p = 0,0323$ ) sowie in den beiden diesem SOC untergeordneten PTs „Diarrhoe“ (RR [95%-KI]: 1,27 [1,06; 1,52],  $p = 0,0080$ ) und „Dyspepsie“ (RR [95%-KI]: 1,92 [1,15; 3,20],  $p = 0,0125$ ). UE im SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ traten in der meta-analytischen Zusammenfassung bei insgesamt 40,4 % der Vadadustat und bei 37,0 % der Darbepoetin behandelten Patienten auf. Von UE in den PT „Diarrhoe“ bzw. „Dyspepsie“ waren 12,7 % bzw. 2,2 % der Patienten im Vadadustat-Arm und 10,0 % bzw. 1,1 % der Patienten im Darbepoetin-Arm betroffen. Darüber hinaus wird ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Darbepoetin im PT „Asthenie“ innerhalb des SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ bei der Meta-Analyse gezeigt (RR [95%-KI]: 1,47 [1,08; 2,01],  $p = 0,0152$ ). Dabei trat das genannte PT bei 4,8 % der Vadadustat und 3,3 % der Darbepoetin behandelten Patienten auf. Der im Rahmen der Studie CI-0017 beobachtete signifikante Unterschied für Darbepoetin für das PT „Thrombosierung einer arteriovenösen Fistel“ innerhalb des SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ wurde in der meta-analytischen Zusammenfassung nicht bestätigt.

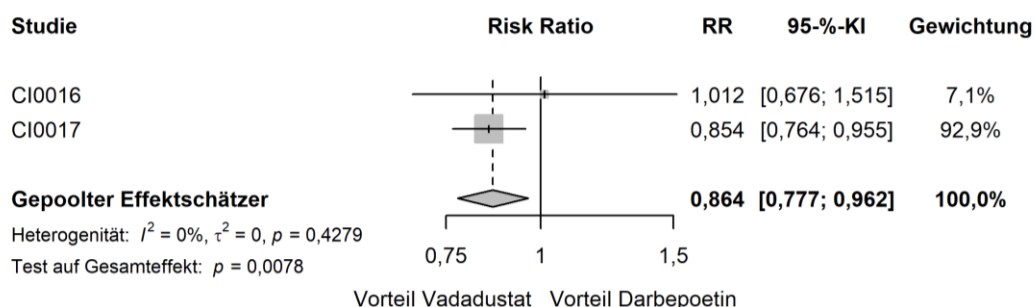
Wie bereits bei der Studie CI-0017 beobachtet, überwiegen auch bei der Meta-Analyse die im Folgenden genannten signifikanten Behandlungsunterschiede zugunsten von Vadadustat im Vergleich zu den oben genannten signifikanten Vorteilen für Darbepoetin.

So traten in der meta-analytischen Zusammenfassung UE im SOC „Herzerkrankungen“ bei 23,8 % der Patienten im Vadadustat- und 27,5 % der Patienten im Darbepoetin-Arm auf. Daraus ergibt sich ein RR [95%-KI] von 0,86 [0,78; 0,96] mit  $p = 0,0078$ . Darüber hinaus bestätigt sich der in der Studie CI-0017 beobachtete, signifikante Vorteil für Vadadustat im PT „Vorhofflimmern“ im genannten SOC „Herzerkrankungen“ (RR [95%-KI]: 0,73 [0,55; 0,99],  $p = 0,0394$ ) mit 3,8 % bzw. 5,2 % betroffenen Patienten im Vadadustat- bzw. Darbepoetin-Arm. Zusätzlich zeigt sich im Rahmen der Meta-Analyse ein signifikanter Vorteil für Vadadustat im PT „Perikarderguss“ im SOC „Herzerkrankungen“ (RR [95%-KI]: 0,46 [0,22; 0,96],  $p = 0,0391$ ). Dabei erlitten 0,5 % der Vadadustat- und 1,1 % der Darbepoetin-Patienten ein UE im genannten PT. Des Weiteren wird das Ergebnis der Studie CI-0017 im Hinblick auf den signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Vadadustat im PT „Hypertonie“ innerhalb des SOC „Gefäßerkrankungen“ in der meta-analytischen Auswertung bestätigt (RR [95%-KI]: 0,81 [0,69; 0,96],  $p = 0,0146$ ). Dabei waren 11,1 % der Patienten im Vadadustat-Arm und 13,7 % der Patienten im Darbepoetin-Arm von einem derartigen UE betroffen. Die folglich im Rahmen der Meta-Analyse bestätigten, oben genannten, signifikanten

Vorteile liefern somit Hinweise auf eine Verbesserung der kardiovaskulären Sicherheit durch die Behandlung mit Vadadustat im Vergleich zur Behandlung mit Darbepoetin.

Neben den soeben beschriebenen Vorteilen von Vadadustat auf Eben der SOC und PT zeigen sich in der meta-analytischen Zusammenfassung ebenfalls signifikante Behandlungsunterschiede im SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ mit einem RR [95%-KI] von 0,71 [0,53; 0,96] und einem  $p = 0,0256$ . UE des genannten SOC traten in den gepoolten Daten dabei bei 3,7 % der Vadadustat und 5,1 % der Darbepoetin behandelten Patienten auf. Des Weiteren bestehen signifikante Vorteile für Vadadustat im SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (RR [95%-KI]: 0,86 [0,77; 0,95],  $p = 0,0034$ ), wobei 25,0 % der Patienten im Vadadustat- und 29,1 % der Patienten im Darbepoetin-Arm von einem UE des genannten SOC betroffen waren. Zudem wird der in der Studie CI-0017 beobachtete signifikante Behandlungsunterschied zugunsten von Vadadustat im PT „Bronchitis“ innerhalb des SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ bestätigt (RR [95%-KI]: 0,71 [0,53; 0,95],  $p = 0,0218$ ), wobei in der meta-analytischen Zusammenfassung 3,7 % der Vadadustat und 5,2 % der Darbepoetin behandelten Patienten von einem entsprechenden UE betroffen waren.

Schließlich wurden im Rahmen der Meta-Analyse die in der Studie CI-0017 beobachteten signifikanten Vorteile von Vadadustat beim PT „Zahnschmerzen“ innerhalb des SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (RR [95%-KI]: 0,41 [0,21; 0,80],  $p = 0,0086$ ), beim PT „Hyperphosphatämie“ innerhalb des SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (RR [95%-KI]: 0,52 [0,34; 0,79],  $p = 0,0020$ ) sowie beim PT „Gemütszustand verändert“ innerhalb des SOC „Psychiatrische Erkrankungen“ (RR [95%-KI]: 0,55 [0,34; 0,91],  $p = 0,0207$ ) bestätigt. In den gepoolten Daten erlitten 0,6 % bzw. 1,5 % der Vadadustat bzw. Darbepoetin behandelten Patienten ein UE des PT „Zahnschmerzen“, während ein UE des PT „Hyperphosphatämie“ bei 1,7 % bzw. 3,3 % und ein UE des PT „Gemütszustand verändert“ bei 1,2 % bzw. 2,2 % der Patienten im Vadadustat- bzw. Darbepoetin-Arm auftrat.



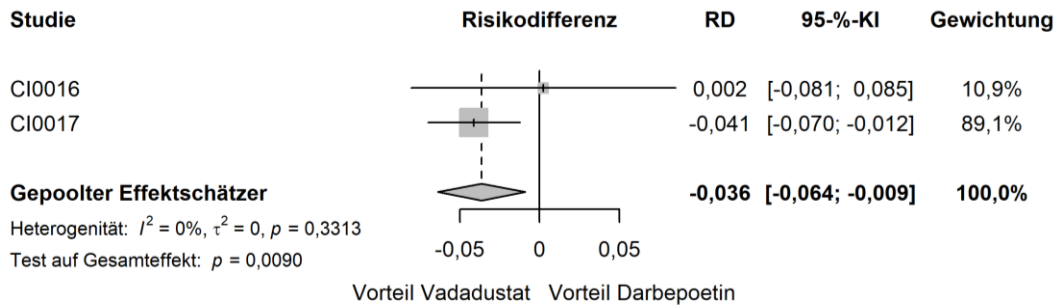
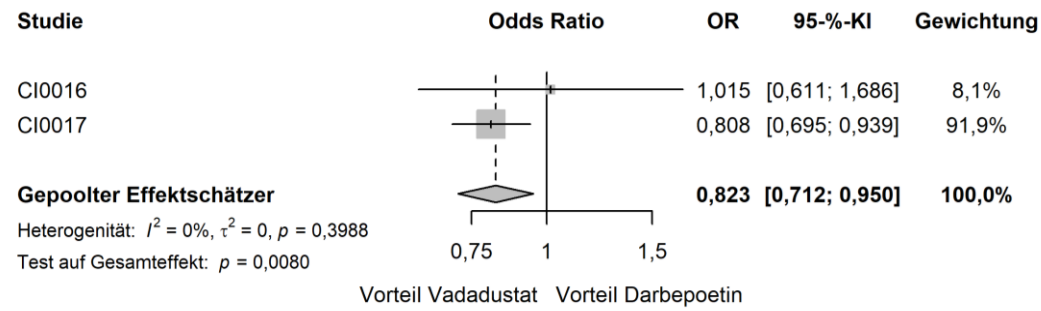
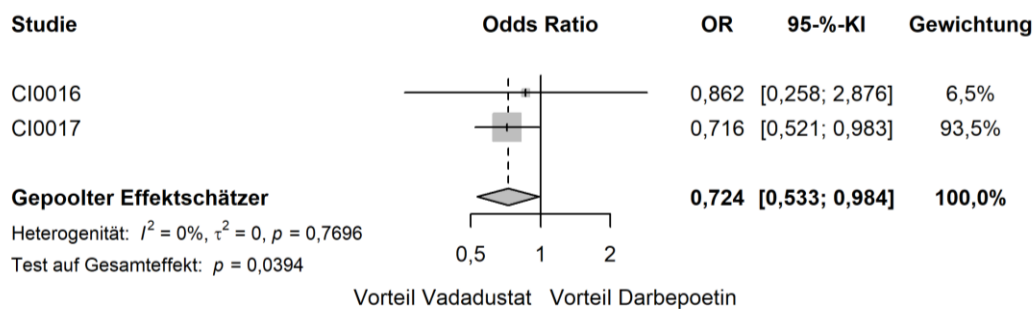
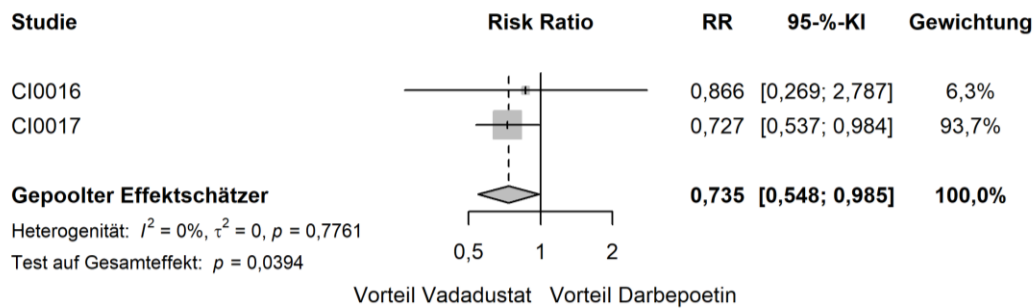


Abbildung 4-11: Forest Plots der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für UE – SOC: Herzerkrankungen



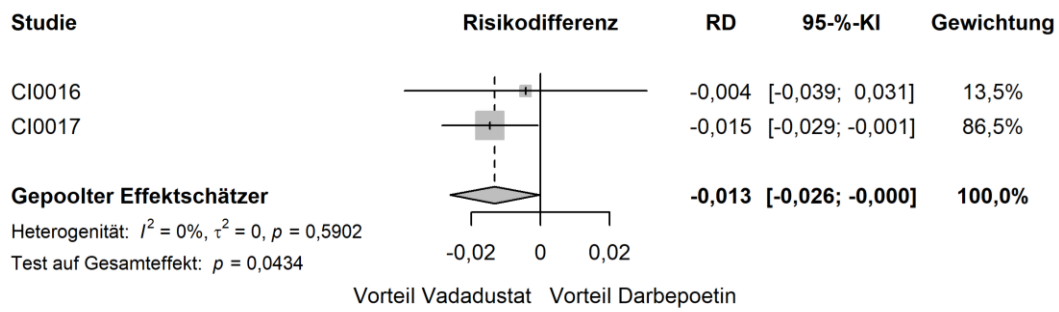


Abbildung 4-12: Forest Plots der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 UE – PT: Vorhofflimmern

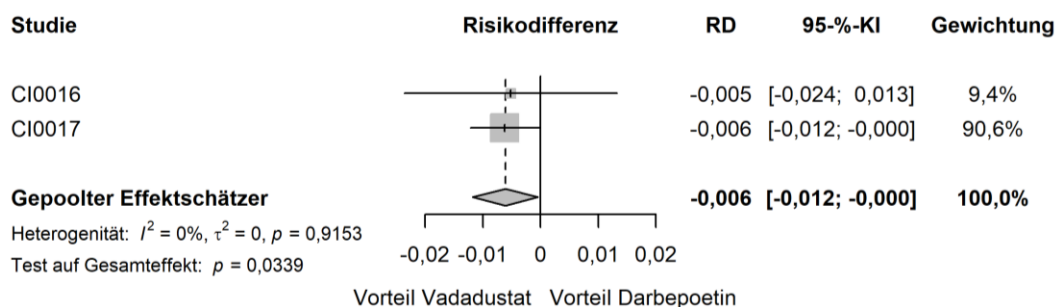
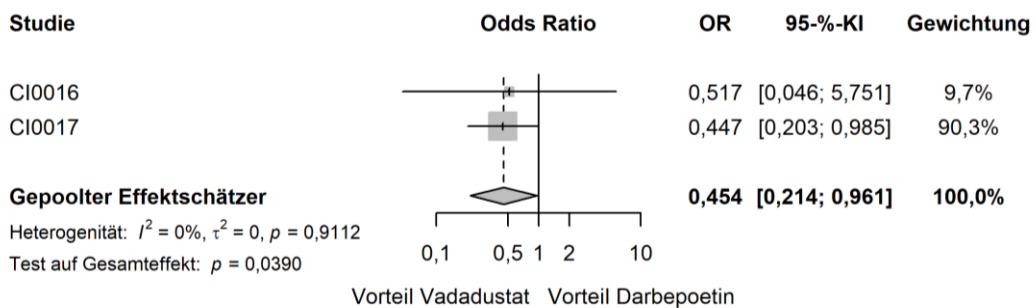
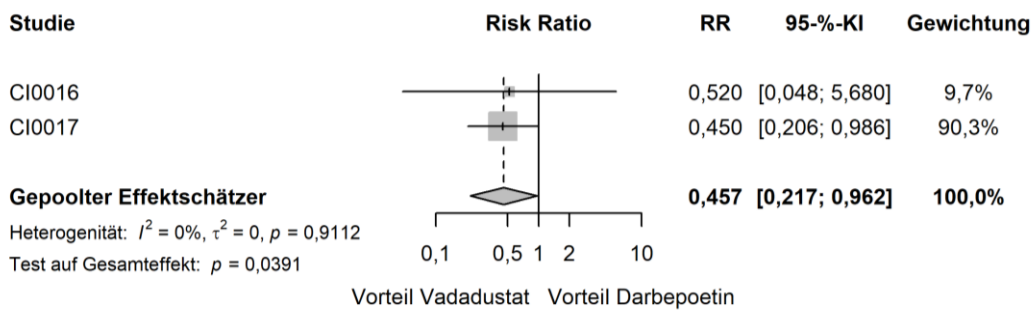


Abbildung 4-13: Forest Plots der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 UE – PT: Perikarderguss

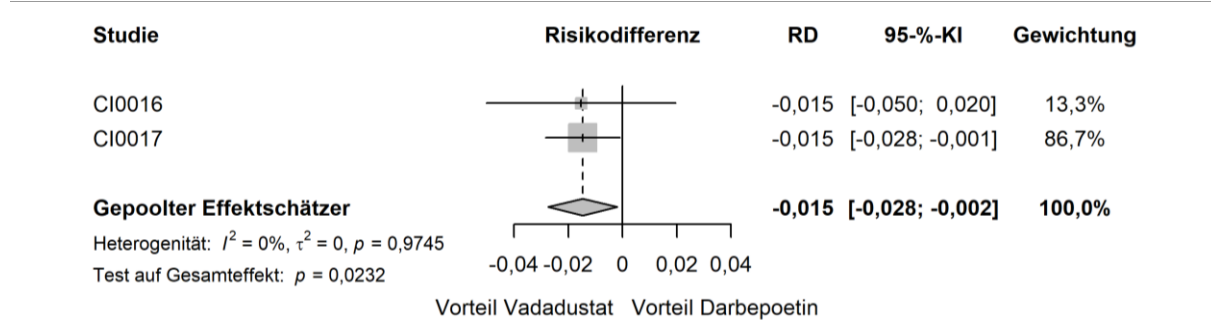
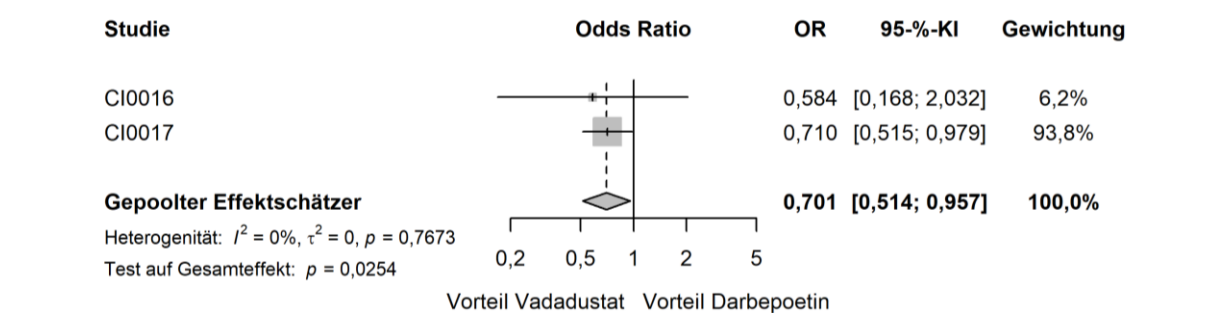
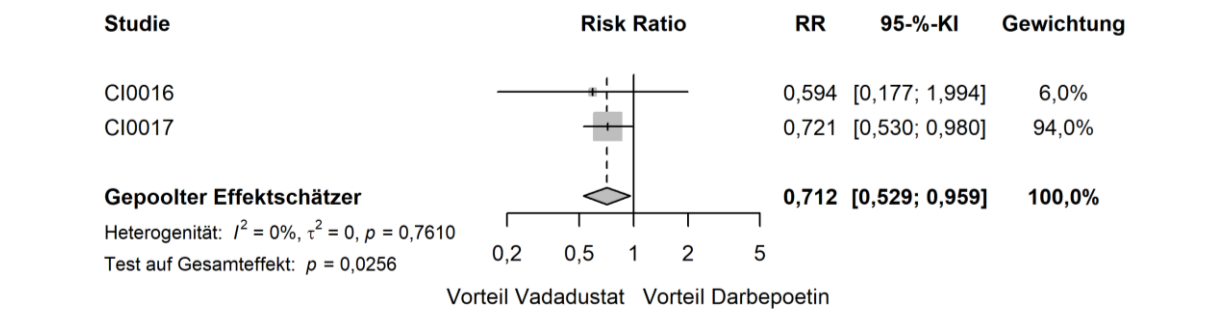
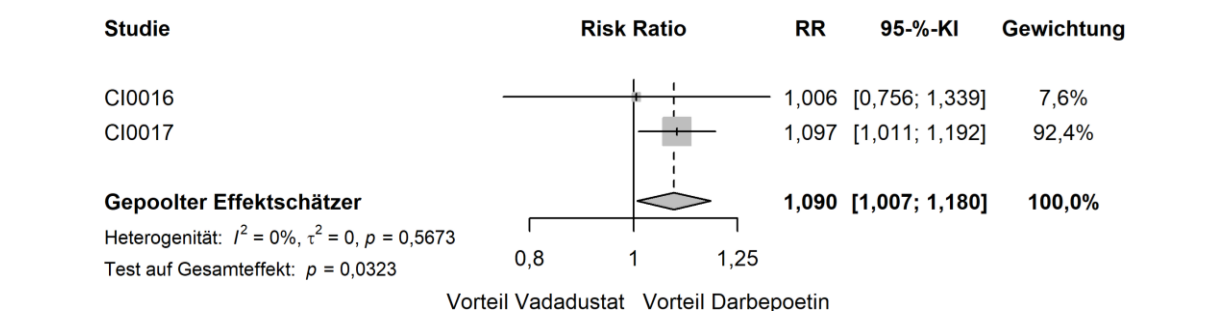


Abbildung 4-14: Forest Plots der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für UE – SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)





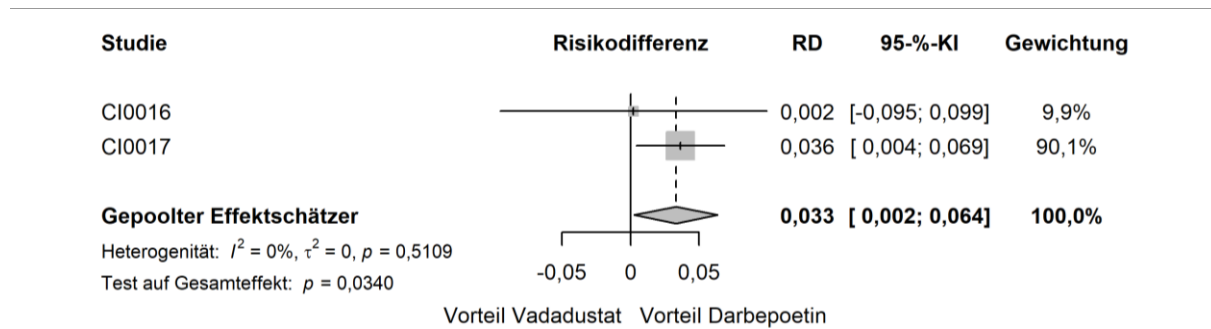
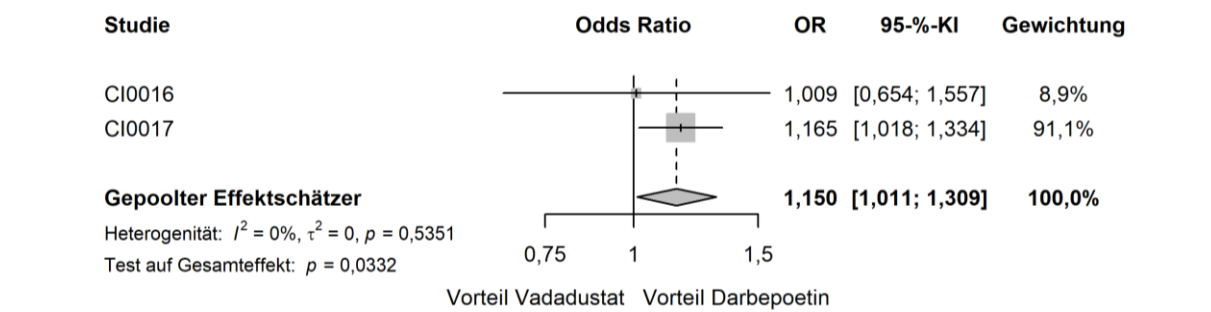
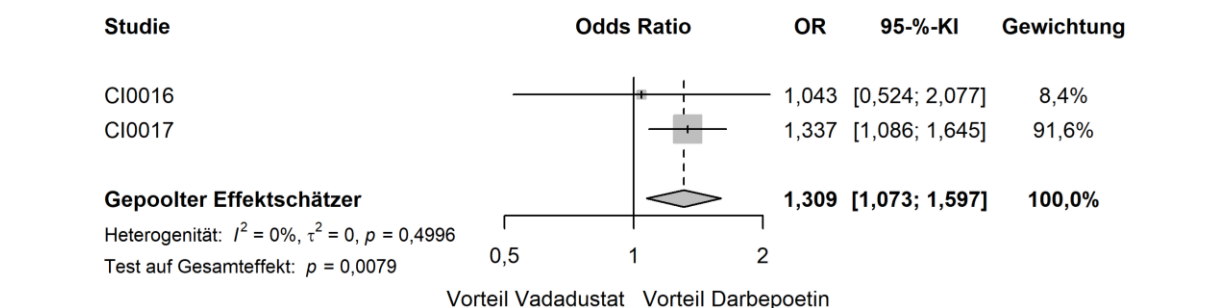
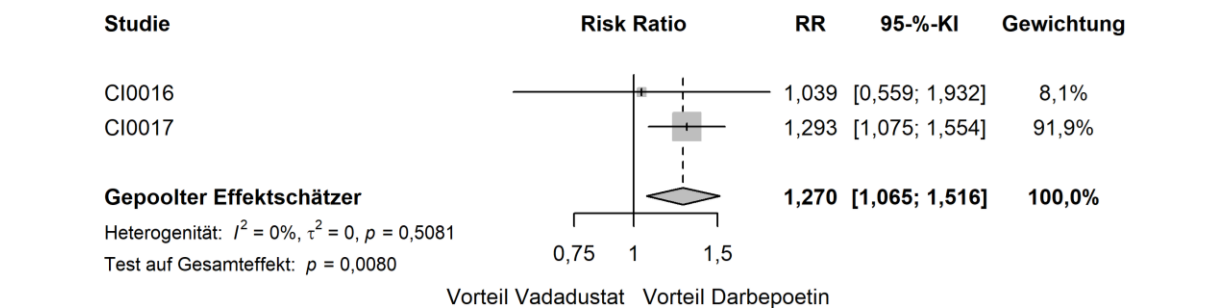


Abbildung 4-15: Forest Plots der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für UE – SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts



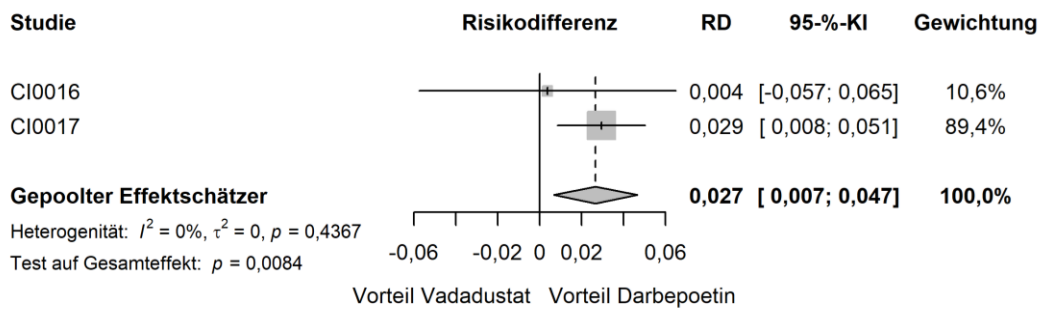


Abbildung 4-16: Forest Plots der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für UE – PT: Diarrhoe

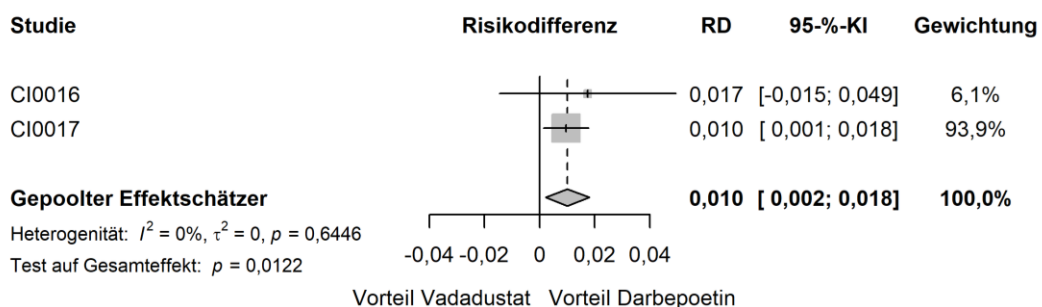
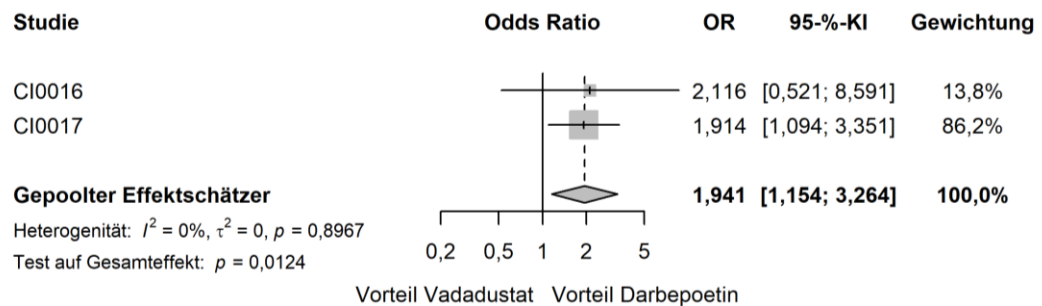
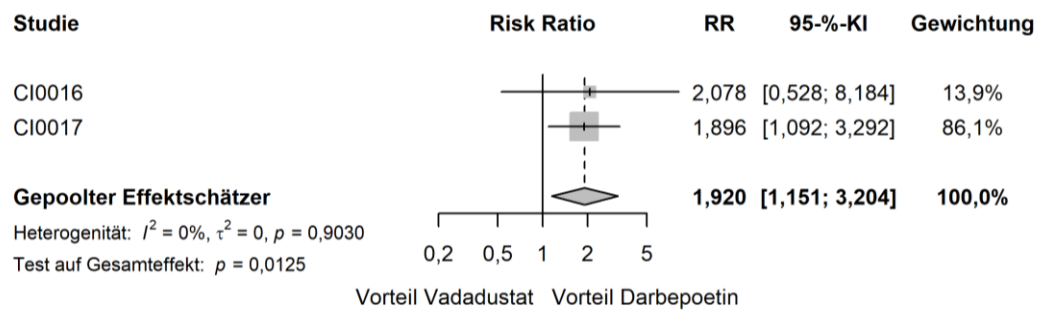


Abbildung 4-17: Forest Plots der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für UE – PT: Dyspepsie

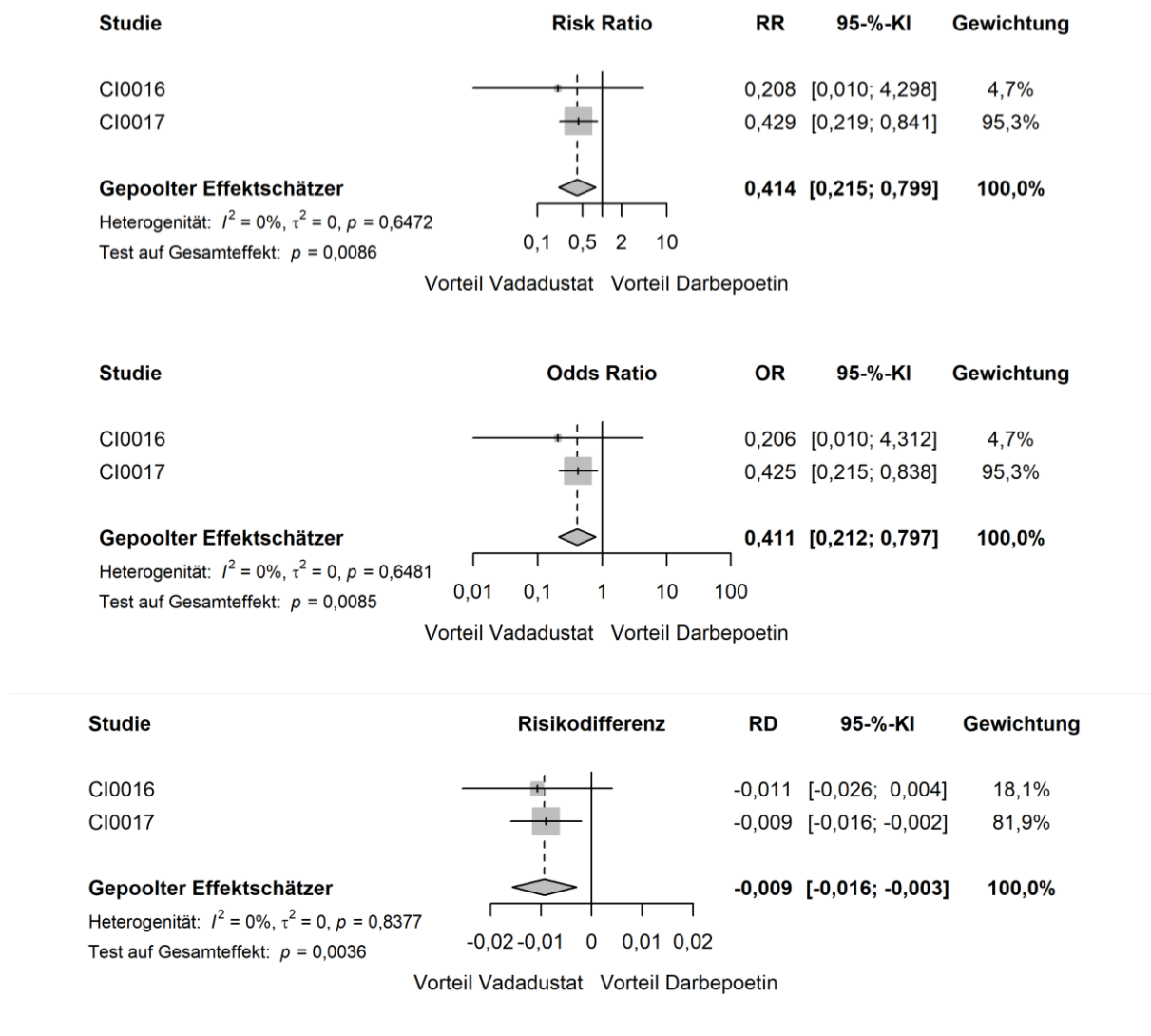
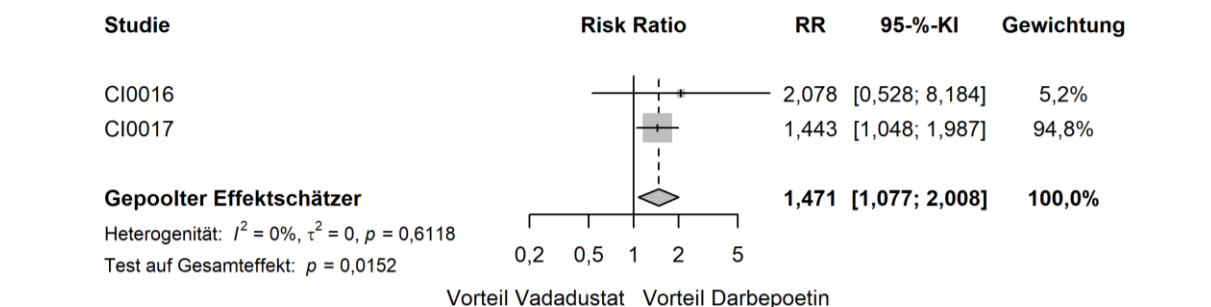


Abbildung 4-18: Forest Plots der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für UE – PT: Zahnschmerzen



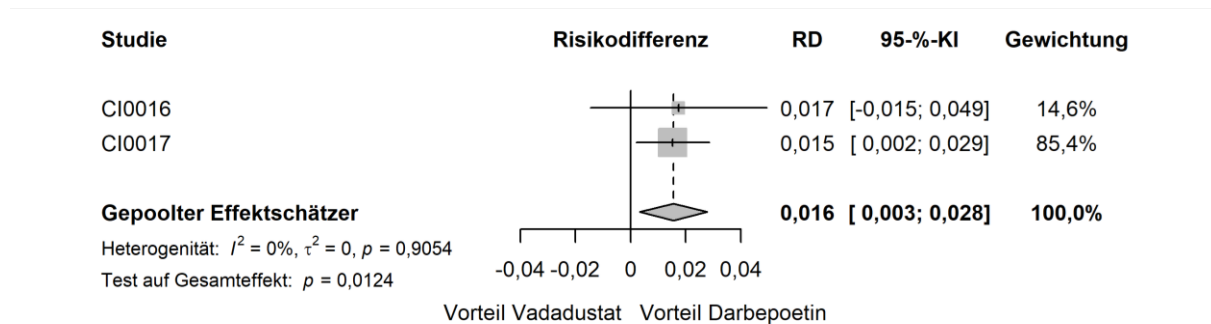
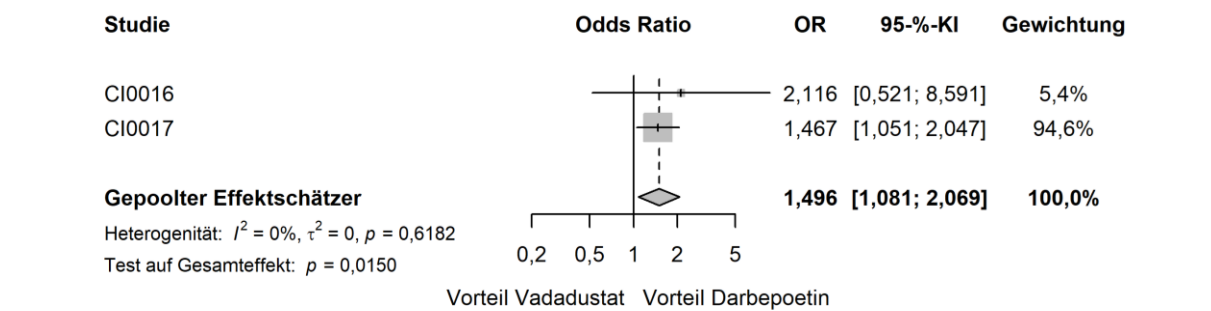
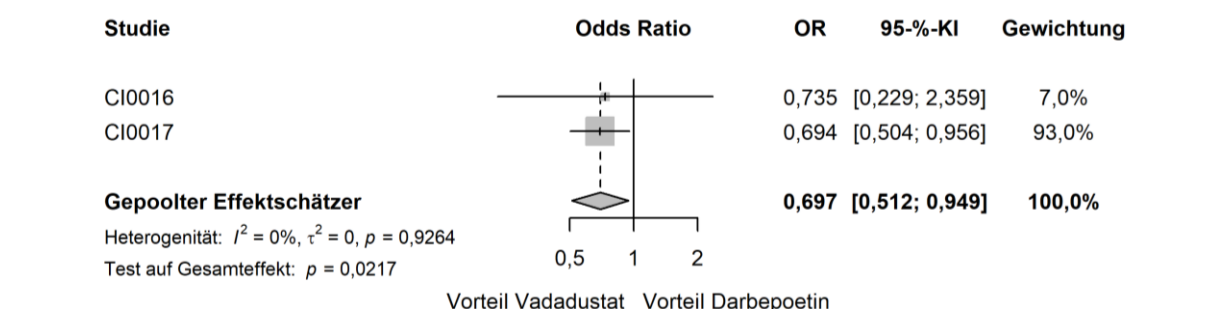
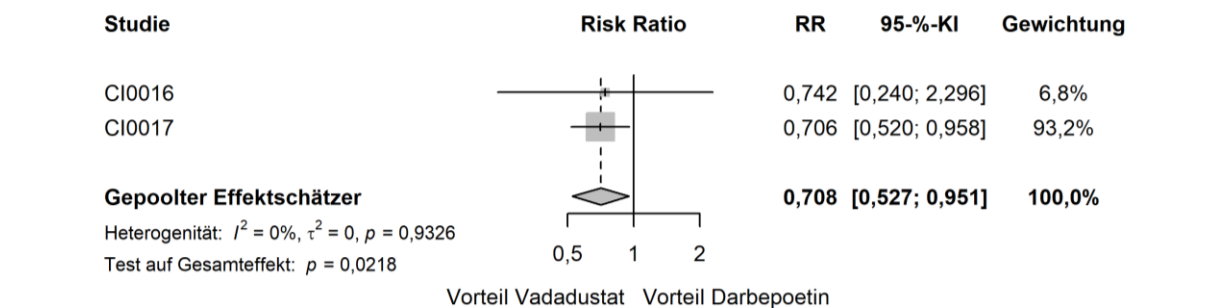


Abbildung 4-19: Forest Plots der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für UE – PT: Asthenie



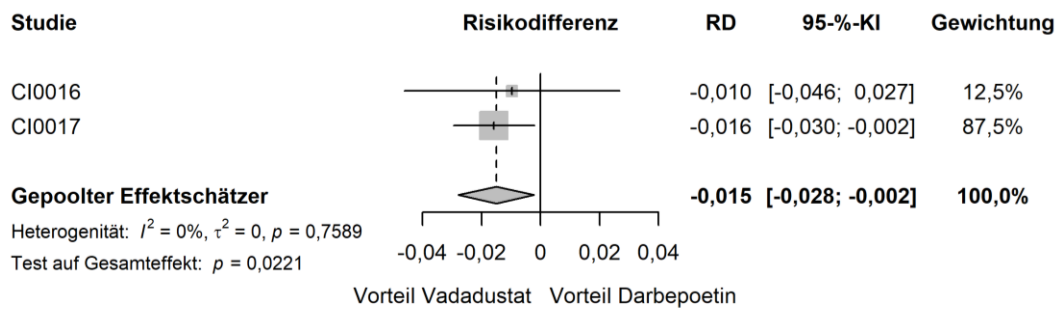


Abbildung 4-20: Forest Plots der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für UE – PT: Bronchitis

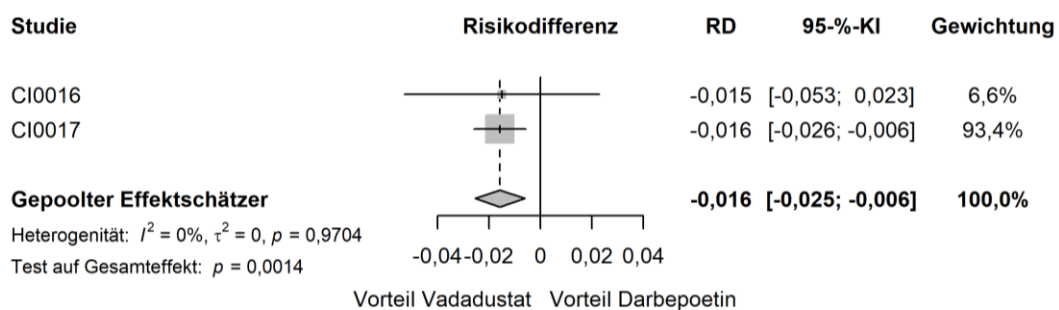
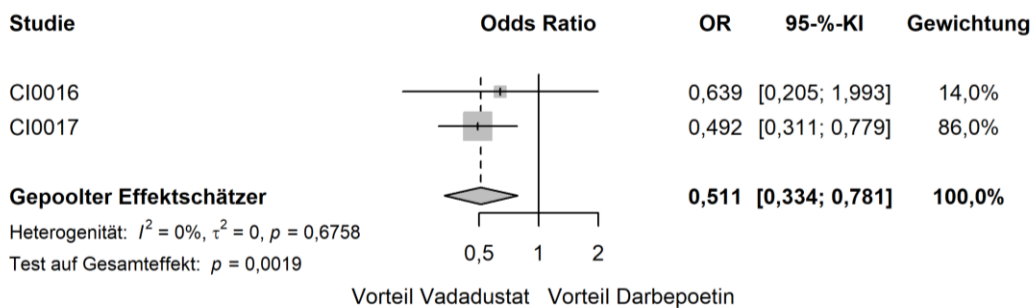
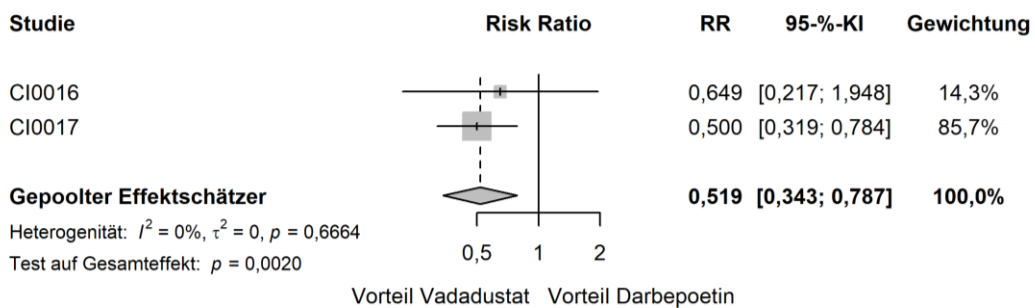


Abbildung 4-21: Forest Plots der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für UE – PT: Hyperphosphatämie

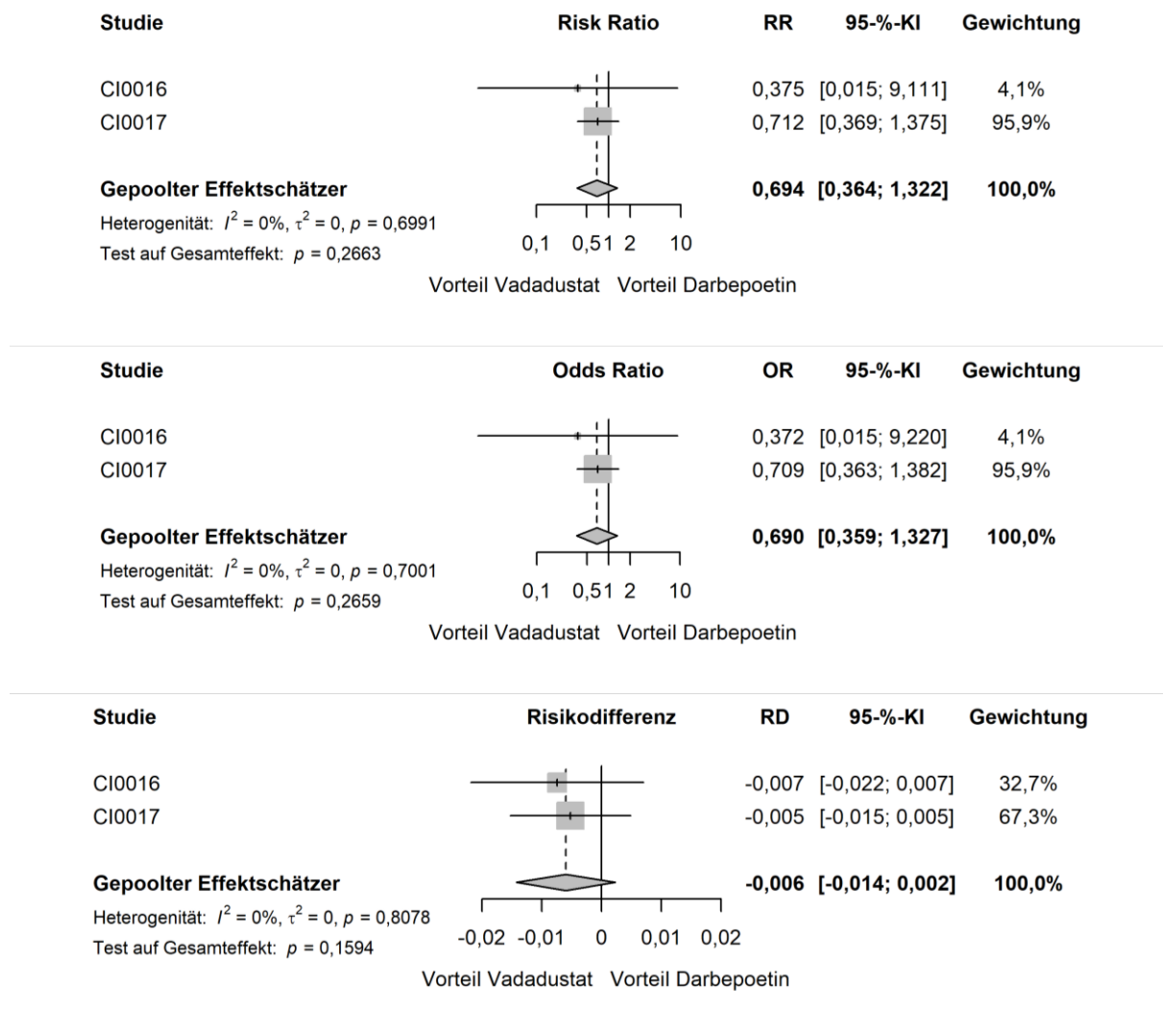
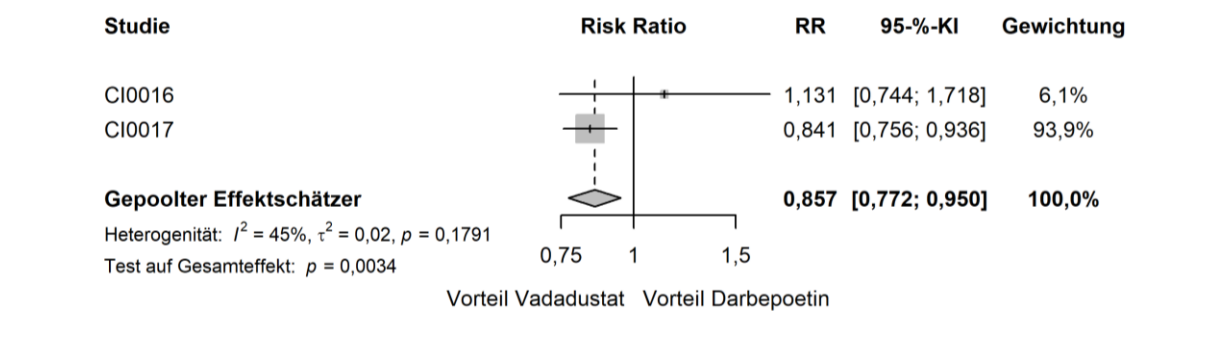


Abbildung 4-22: Forest Plots der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für UE – PT: Gemütszustand verändert



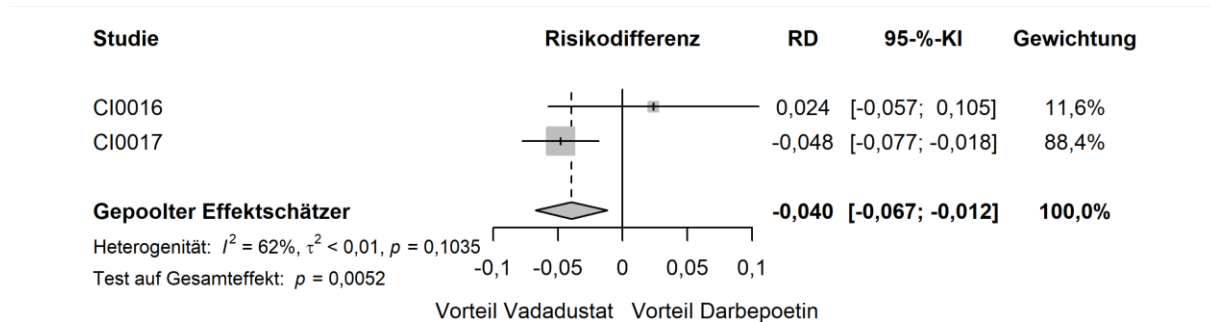
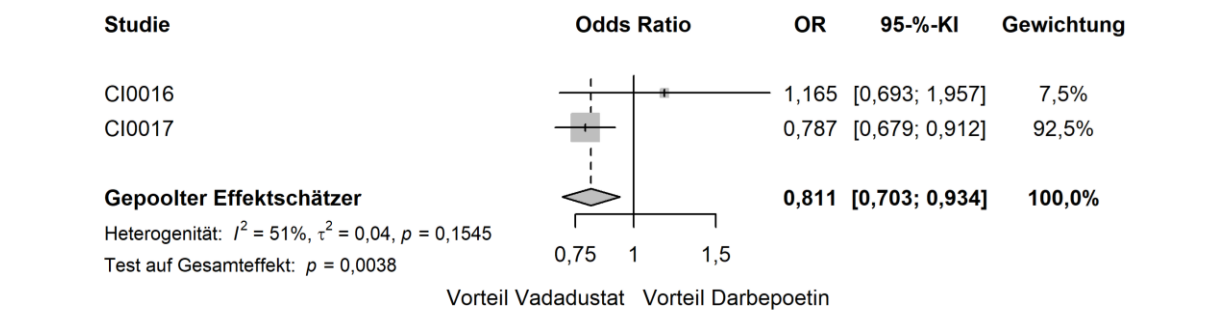
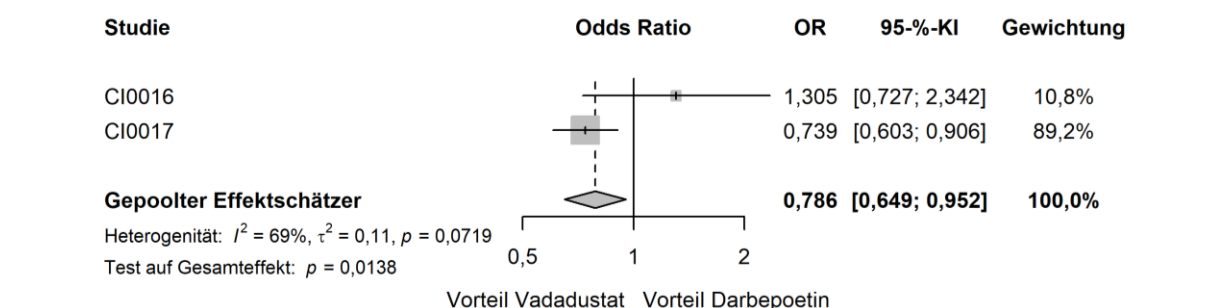
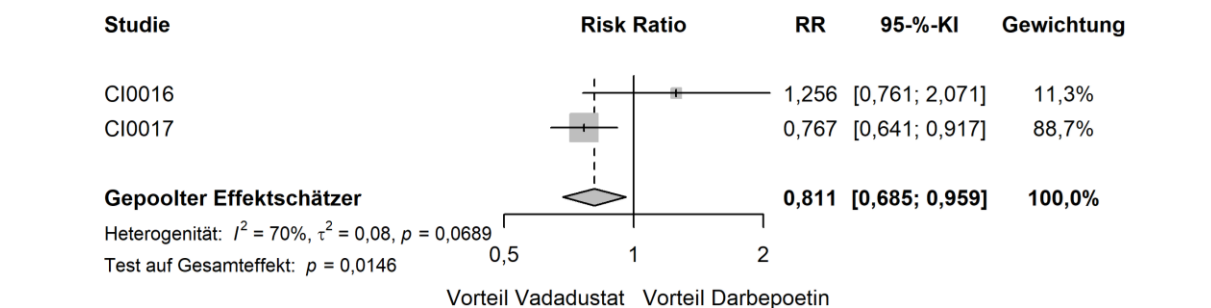


Abbildung 4-23: Forest Plots der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für UE – SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums



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

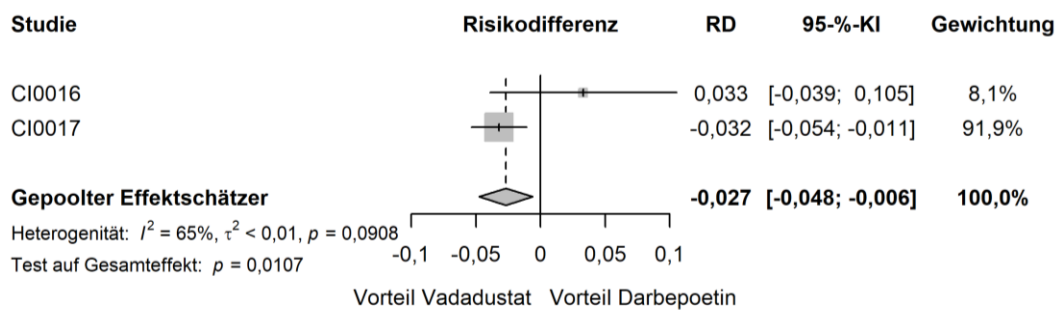


Abbildung 4-24: Forest Plots der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für UE – PT: Hypertonie

Tabelle 4-53: Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „UE“ auf Ebene der SOC und PT

Meta-Analyse - UE auf Ebene von SOC und PT						
Gesamtpopulation ( <i>Safety</i> )						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
<b>SOC: Herzerkrankungen</b>						
Vadadustat	1947	463 (23,8)	0,86 [0,78; 0,96]	0,82 [0,71; 0,95]	-0,04 [-0,06; -0,01]	<b>0,0078</b>
Darbeoetin	1955	537 (27,5)				
<b>PT: Myokardinfarkt</b>						
Vadadustat	1947	17 (0,9)	0,81 [0,43; 1,54]	0,81 [0,43; 1,54]	0,00 [-0,01; 0,00]	0,5249
Darbeoetin	1955	21 (1,1)				
<b>PT: Akuter Myokardinfarkt</b>						
Vadadustat	1947	87 (4,5)	1,04 [0,77; 1,39]	1,04 [0,77; 1,41]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,8010
Darbeoetin	1955	84 (4,3)				
<b>PT: Vorhofflimmern</b>						
Vadadustat	1947	74 (3,8)	0,73 [0,55; 0,99]	0,72 [0,53; 0,98]	-0,01 [-0,03; 0,00]	<b>0,0394</b>
Darbeoetin	1955	101 (5,2)				



<b>Meta-Analyse - UE auf Ebene von SOC und PT</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95%-KI]</b>	<b>OR [95%-KI]</b>	<b>RD [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b><i>PT: Herzstillstand</i></b>						
Vadadustat	1947	51 (2,6)	0,81 [0,56; 1,17]	0,81 [0,55; 1,17]	-0,01 [-0,02; 0,00]	0,2604
Darbepoetin	1955	63 (3,2)				
<b><i>PT: Herzinsuffizienz akut</i></b>						
Vadadustat	1947	19 (1,0)	0,66 [0,37; 1,17]	0,65 [0,36; 1,17]	0,00 [-0,01; 0,00]	0,1522
Darbepoetin	1955	29 (1,5)				
<b><i>PT: Herzinsuffizienz dekompensiert</i></b>						
Vadadustat	1947	55 (2,8)	0,84 [0,59; 1,19]	0,83 [0,58; 1,20]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0,3179
Darbepoetin	1955	66 (3,4)				
<b><i>PT: Herz- und Atemstillstand</i></b>						
Vadadustat	1947	29 (1,5)	1,07 [0,64; 1,79]	1,07 [0,63; 1,81]	0,00 [0,00; 0,01]	0,8032
Darbepoetin	1955	27 (1,4)				
<b><i>PT: Koronare Herzerkrankung</i></b>						
Vadadustat	1947	44 (2,3)	0,83 [0,56; 1,24]	0,83 [0,55; 1,24]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,3682
Darbepoetin	1955	53 (2,7)				
<b><i>PT: Perikarderguss</i></b>						
Vadadustat	1947	10 (0,5)	0,46 [0,22; 0,96]	0,45 [0,21; 0,96]	-0,01 [-0,01; 0,00]	<b>0,0391</b>
Darbepoetin	1955	22 (1,1)				
<b><i>PT: Angina pectoris</i></b>						
Vadadustat	1947	16 (0,8)	0,77 [0,40; 1,47]	0,76 [0,39; 1,47]	0,00 [-0,01; 0,00]	0,4217
Darbepoetin	1955	21 (1,1)				
<b><i>PT: Bradykardie</i></b>						
Vadadustat	1947	35 (1,8)	0,88 [0,56; 1,39]	0,88 [0,55; 1,40]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,5897
Darbepoetin	1955	41 (2,1)				

<b>Meta-Analyse - UE auf Ebene von SOC und PT</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95%-KI]</b>	<b>OR [95%-KI]</b>	<b>RD [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b><i>PT: Kardiomegalie</i></b>						
Vadadustat	1947	17 (0,9)	0,85 [0,45; 1,60]	0,84 [0,44; 1,61]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,6076
Darbepoetin	1955	20 (1,0)				
<b><i>PT: Mitralklappeninsuffizienz</i></b>						
Vadadustat	1947	22 (1,1)	0,67 [0,40; 1,15]	0,67 [0,39; 1,15]	-0,01 [-0,01; 0,00]	0,1484
Darbepoetin	1955	34 (1,7)				
<b><i>PT: Tachykardie</i></b>						
Vadadustat	1947	30 (1,5)	0,83 [0,52; 1,35]	0,83 [0,51; 1,36]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,4634
Darbepoetin	1955	36 (1,8)				
<b><i>PT: Tachykardie ventrikulär</i></b>						
Vadadustat	1947	14 (0,7)	0,71 [0,36; 1,40]	0,71 [0,36; 1,40]	0,00 [-0,01; 0,00]	0,3237
Darbepoetin	1955	20 (1,0)				
<b><i>SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</i></b>						
Vadadustat	1947	71 (3,6)	0,71 [0,53; 0,96]	0,70 [0,51; 0,96]	-0,01 [-0,03; 0,00]	<b>0,0256</b>
Darbepoetin	1955	100 (5,1)				
<b><i>SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i></b>						
Vadadustat	1947	212 (10,9)	1,02 [0,85; 1,22]	1,02 [0,83; 1,25]	0,00 [-0,02; 0,02]	0,8463
Darbepoetin	1955	209 (10,7)				
<b><i>PT: Anämie</i></b>						
Vadadustat	1947	79 (4,1)	0,99 [0,73; 1,34]	0,99 [0,72; 1,36]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,9528
Darbepoetin	1955	80 (4,1)				
<b><i>PT: Anämie durch Blutverlust</i></b>						
Vadadustat	1947	45 (2,3)	0,74 [0,51; 1,09]	0,74 [0,50; 1,09]	-0,01 [-0,02; 0,00]	0,1249
Darbepoetin	1955	61 (3,1)				

<b>Meta-Analyse - UE auf Ebene von SOC und PT</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95%-KI]</b>	<b>OR [95%-KI]</b>	<b>RD [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b><i>PT: Leukopenie</i></b>						
Vadadustat	1947	22 (1,1)	1,59 [0,81; 3,13]	1,59 [0,81; 3,16]	0,00 [0,00; 0,01]	0,1805
Darbepoetin	1955	14 (0,7)				
<b><i>PT: Thrombozytopenie</i></b>						
Vadadustat	1947	36 (1,8)	1,01 [0,63; 1,61]	1,01 [0,63; 1,62]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,9732
Darbepoetin	1955	35 (1,8)				
<b><i>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i></b>						
Vadadustat	1947	786 (40,4)	1,09 [1,01; 1,18]	1,15 [1,01; 1,31]	0,03 [0,00; 0,06]	<b>0,0323</b>
Darbepoetin	1955	724 (37,0)				
<b><i>PT: Gastrointestinalblutung</i></b>						
Vadadustat	1947	47 (2,4)	1,00 [0,67; 1,50]	1,00 [0,67; 1,51]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,9859
Darbepoetin	1955	47 (2,4)				
<b><i>PT: Diarrhoe</i></b>						
Vadadustat	1947	248 (12,7)	1,27 [1,06; 1,52]	1,31 [1,07; 1,60]	0,03 [0,01; 0,05]	<b>0,0080</b>
Darbepoetin	1955	196 (10,0)				
<b><i>PT: Dyspepsie</i></b>						
Vadadustat	1947	42 (2,2)	1,92 [1,15; 3,20]	1,94 [1,15; 3,26]	0,01 [0,00; 0,02]	<b>0,0125</b>
Darbepoetin	1955	22 (1,1)				
<b><i>PT: Zahnschmerzen</i></b>						
Vadadustat	1947	12 (0,6)	0,41 [0,21; 0,80]	0,41 [0,21; 0,80]	-0,01 [-0,02; 0,00]	<b>0,0086</b>
Darbepoetin	1955	30 (1,5)				

<b>Meta-Analyse - UE auf Ebene von SOC und PT</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95%-KI]</b>	<b>OR [95%-KI]</b>	<b>RD [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b><i>PT: Bauch aufgetrieben</i></b>						
Vadadustat	1947	20 (1,0)	2,02 [0,95; 4,30]	2,03 [0,95; 4,35]	0,00 [0,00; 0,01]	0,0691
Darbepoetin	1955	10 (0,5)				
<b><i>PT: Abdominalschmerz</i></b>						
Vadadustat	1947	72 (3,7)	0,86 [0,63; 1,17]	0,85 [0,62; 1,18]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0,3390
Darbepoetin	1955	84 (4,3)				
<b><i>PT: Schmerzen Oberbauch</i></b>						
Vadadustat	1947	53 (2,7)	1,07 [0,73; 1,56]	1,07 [0,72; 1,58]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,7440
Darbepoetin	1955	50 (2,6)				
<b><i>PT: Aszites</i></b>						
Vadadustat	1947	13 (0,7)	0,61 [0,31; 1,21]	0,61 [0,31; 1,21]	-0,01 [-0,01; 0,00]	0,1586
Darbepoetin	1955	22 (1,1)				
<b><i>PT: chronische Gastritis</i></b>						
Vadadustat	1947	20 (1,0)	1,73 [0,82; 3,65]	1,74 [0,82; 3,69]	0,00 [0,00; 0,01]	0,1485
Darbepoetin	1955	12 (0,6)				
<b><i>PT: Obstipation</i></b>						
Vadadustat	1947	87 (4,5)	0,97 [0,72; 1,30]	0,96 [0,71; 1,31]	0,00 [-0,02; 0,01]	0,8291
Darbepoetin	1955	93 (4,8)				
<b><i>PT: Gastritis</i></b>						
Vadadustat	1947	48 (2,5)	1,03 [0,69; 1,53]	1,03 [0,68; 1,55]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,8877
Darbepoetin	1955	47 (2,4)				
<b><i>PT: gastroösophageale Refluxerkrankung</i></b>						
Vadadustat	1947	51 (2,6)	0,88 [0,61; 1,28]	0,88 [0,60; 1,29]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,5176
Darbepoetin	1955	58 (3,0)				

<b>Meta-Analyse - UE auf Ebene von SOC und PT</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95-%-KI]</b>	<b>OR [95-%-KI]</b>	<b>RD [95-%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b><i>PT: Hämorrhoiden</i></b>						
Vadadustat	1947	32 (1,6)	1,28 [0,75; 2,16]	1,28 [0,75; 2,19]	0,00 [0,00; 0,01]	0,3615
Darbepoetin	1955	26 (1,3)				
<b><i>PT: Dickdarmpolyp</i></b>						
Vadadustat	1947	21 (1,1)	1,12 [0,60; 2,06]	1,12 [0,60; 2,08]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,7263
Darbepoetin	1955	19 (1,0)				
<b><i>PT: Übelkeit</i></b>						
Vadadustat	1947	163 (8,4)	1,11 [0,90; 1,38]	1,12 [0,89; 1,42]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,3261
Darbepoetin	1955	147 (7,5)				
<b><i>PT: Erbrechen</i></b>						
Vadadustat	1947	133 (6,8)	1,00 [0,79; 1,26]	1,00 [0,78; 1,28]	0,00 [-0,02; 0,02]	0,9718
Darbepoetin	1955	134 (6,8)				
<b><i>SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i></b>						
Vadadustat	1947	501 (25,7)	1,08 [0,96; 1,20]	1,11 [0,96; 1,28]	0,02 [-0,01; 0,05]	0,1870
Darbepoetin	1955	466 (23,8)				
<b><i>PT: Tod</i></b>						
Vadadustat	1947	25 (1,3)	1,67 [0,88; 3,16]	1,68 [0,88; 3,20]	0,00 [0,00; 0,01]	0,1152
Darbepoetin	1955	15 (0,8)				
<b><i>PT: Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs</i></b>						
Vadadustat	1947	75 (3,9)	1,19 [0,86; 1,66]	1,20 [0,85; 1,69]	0,01 [-0,01; 0,02]	0,2898
Darbepoetin	1955	63 (3,2)				

<b>Meta-Analyse - UE auf Ebene von SOC und PT</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95%-KI]</b>	<b>OR [95%-KI]</b>	<b>RD [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b><i>PT: Asthenie</i></b>						
Vadadustat	1947	94 (4,8)	1,47 [1,08; 2,01]	1,50 [1,08; 2,07]	0,02 [0,00; 0,03]	<b>0,0152</b>
Darbepoetin	1955	64 (3,3)				
<b><i>PT: Brustkorbschmerz</i></b>						
Vadadustat	1947	34 (1,8)	0,88 [0,56; 1,38]	0,88 [0,55; 1,39]	0,00 [-0,01; 0,00]	0,5747
Darbepoetin	1955	39 (2,0)				
<b><i>PT: Schüttelfrost</i></b>						
Vadadustat	1947	27 (1,4)	0,97 [0,57; 1,65]	0,97 [0,57; 1,66]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,9201
Darbepoetin	1955	28 (1,4)				
<b><i>PT: Gesichtssödem</i></b>						
Vadadustat	1947	45 (2,3)	1,10 [0,72; 1,67]	1,10 [0,72; 1,69]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,6560
Darbepoetin	1955	41 (2,1)				
<b><i>PT: Ermüdung</i></b>						
Vadadustat	1947	50 (2,6)	1,39 [0,91; 2,13]	1,40 [0,91; 2,16]	0,01 [0,00; 0,02]	0,1273
Darbepoetin	1955	36 (1,8)				
<b><i>PT: Ödem peripher</i></b>						
Vadadustat	1947	60 (3,1)	0,81 [0,58; 1,14]	0,81 [0,57; 1,14]	-0,01 [-0,02; 0,00]	0,2287
Darbepoetin	1955	74 (3,8)				
<b><i>PT: Schmerz</i></b>						
Vadadustat	1947	29 (1,5)	0,85 [0,52; 1,39]	0,85 [0,52; 1,40]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,5162
Darbepoetin	1955	34 (1,7)				
<b><i>PT: Fieber</i></b>						
Vadadustat	1947	75 (3,8)	0,95 [0,70; 1,30]	0,95 [0,69; 1,31]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,7643
Darbepoetin	1955	79 (4,0)				

<b>Meta-Analyse - UE auf Ebene von SOC und PT</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95%-KI]</b>	<b>OR [95%-KI]</b>	<b>RD [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b><i>SOC: Leber- und Gallenerkrankungen</i></b>						
Vadadustat	1947	81 (4,2)	0,80 [0,60; 1,07]	0,79 [0,59; 1,07]	-0,01 [-0,03; 0,00]	0,1303
Darbepoetin	1955	103 (5,3)				
<b><i>PT: Cholelithiasis</i></b>						
Vadadustat	1947	32 (1,6)	0,83 [0,52; 1,31]	0,82 [0,51; 1,32]	0,00 [-0,01; 0,00]	0,4186
Darbepoetin	1955	39 (2,0)				
<b><i>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i></b>						
Vadadustat	1947	974 (50,0)	0,94 [0,89; 1,00]	0,88 [0,78; 1,00]	-0,03 [-0,06; 0,00]	0,0584
Darbepoetin	1955	1039 (53,1)				
<b><i>PT: Harnwegsinfektion</i></b>						
Vadadustat	1947	121 (6,2)	0,91 [0,72; 1,16]	0,91 [0,70; 1,17]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0,4608
Darbepoetin	1955	133 (6,8)				
<b><i>PT: Bronchitis</i></b>						
Vadadustat	1947	72 (3,7)	0,71 [0,53; 0,95]	0,70 [0,51; 0,95]	-0,02 [-0,03; 0,00]	<b>0,0218</b>
Darbepoetin	1955	102 (5,2)				
<b><i>PT: Zellulitis</i></b>						
Vadadustat	1947	80 (4,1)	0,95 [0,70; 1,29]	0,95 [0,69; 1,30]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,7441
Darbepoetin	1955	83 (4,2)				
<b><i>PT: Infektion im Zusammenhang mit einem medizinischen Gerät</i></b>						
Vadadustat	1947	60 (3,1)	1,36 [0,93; 2,01]	1,38 [0,93; 2,04]	0,01 [0,00; 0,02]	0,1145
Darbepoetin	1955	44 (2,3)				

<b>Meta-Analyse - UE auf Ebene von SOC und PT</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95%-KI]</b>	<b>OR [95%-KI]</b>	<b>RD [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b><i>PT: Gangrän</i></b>						
Vadadustat	1947	30 (1,5)	1,08 [0,65; 1,79]	1,08 [0,64; 1,81]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,7782
Darbepoetin	1955	28 (1,4)				
<b><i>PT: Grippe</i></b>						
Vadadustat	1947	68 (3,5)	1,07 [0,76; 1,49]	1,07 [0,75; 1,51]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,7106
Darbepoetin	1955	64 (3,3)				
<b><i>PT: Osteomyelitis</i></b>						
Vadadustat	1947	47 (2,4)	0,84 [0,57; 1,24]	0,84 [0,57; 1,24]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,3801
Darbepoetin	1955	56 (2,9)				
<b><i>PT: Peritonitis</i></b>						
Vadadustat	1947	35 (1,8)	0,72 [0,47; 1,10]	0,71 [0,46; 1,10]	-0,01 [-0,02; 0,00]	0,1300
Darbepoetin	1955	49 (2,5)				
<b><i>PT: Pneumonie</i></b>						
Vadadustat	1947	208 (10,7)	1,12 [0,93; 1,35]	1,13 [0,92; 1,39]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,2490
Darbepoetin	1955	187 (9,6)				
<b><i>PT: Sepsis</i></b>						
Vadadustat	1947	95 (4,9)	0,87 [0,66; 1,13]	0,86 [0,65; 1,14]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0,2954
Darbepoetin	1955	110 (5,6)				
<b><i>PT: Septischer Schock</i></b>						
Vadadustat	1947	47 (2,4)	0,99 [0,66; 1,47]	0,99 [0,66; 1,49]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,9553
Darbepoetin	1955	48 (2,5)				
<b><i>PT: Sepsis durch Staphylokokken</i></b>						
Vadadustat	1947	22 (1,1)	1,00 [0,55; 1,81]	1,00 [0,55; 1,82]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,9967
Darbepoetin	1955	22 (1,1)				



<b>Meta-Analyse - UE auf Ebene von SOC und PT</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95-%-KI]</b>	<b>OR [95-%-KI]</b>	<b>RD [95-%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b><i>PT: Abszess an Gliedmaßen</i></b>						
Vadadustat	1947	17 (0,9)	0,74 [0,40; 1,39]	0,74 [0,39; 1,39]	0,00 [-0,01; 0,00]	0,3505
Darbepoetin	1955	23 (1,2)				
<b><i>PT: Infektion an der Stelle einer arteriovenösen Fistel</i></b>						
Vadadustat	1947	27 (1,4)	1,43 [0,80; 2,58]	1,44 [0,79; 2,61]	0,00 [0,00; 0,01]	0,2311
Darbepoetin	1955	19 (1,0)				
<b><i>PT: Bakteriämie</i></b>						
Vadadustat	1947	25 (1,3)	1,09 [0,62; 1,91]	1,09 [0,62; 1,93]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,7658
Darbepoetin	1955	23 (1,2)				
<b><i>PT: Infektion an der Katheterstelle</i></b>						
Vadadustat	1947	11 (0,6)	0,55 [0,26; 1,15]	0,55 [0,26; 1,15]	0,00 [-0,01; 0,00]	0,1127
Darbepoetin	1955	20 (1,0)				
<b><i>PT: Clostridium difficile-Kolitis</i></b>						
Vadadustat	1947	17 (0,9)	0,86 [0,45; 1,63]	0,85 [0,45; 1,64]	0,00 [-0,01; 0,00]	0,6349
Darbepoetin	1955	20 (1,0)				
<b><i>PT: Gastroenteritis</i></b>						
Vadadustat	1947	35 (1,8)	0,82 [0,52; 1,27]	0,81 [0,52; 1,28]	0,00 [-0,01; 0,00]	0,3669
Darbepoetin	1955	43 (2,2)				
<b><i>PT: Infektion lokalisiert</i></b>						
Vadadustat	1947	26 (1,3)	1,54 [0,83; 2,86]	1,55 [0,83; 2,89]	0,00 [0,00; 0,01]	0,1666
Darbepoetin	1955	17 (0,9)				
<b><i>PT: Nasopharyngitis</i></b>						
Vadadustat	1947	102 (5,2)	1,11 [0,85; 1,47]	1,12 [0,84; 1,49]	0,01 [-0,01; 0,02]	0,4447
Darbepoetin	1955	92 (4,7)				

<b>Meta-Analyse - UE auf Ebene von SOC und PT</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95-%-KI]</b>	<b>OR [95-%-KI]</b>	<b>RD [95-%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b><i>PT: Atemwegsinfektion</i></b>						
Vadadustat	1947	35 (1,8)	0,90 [0,57; 1,42]	0,90 [0,57; 1,43]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,6573
Darbepoetin	1955	39 (2,0)				
<b><i>PT: Sinusitis</i></b>						
Vadadustat	1947	24 (1,2)	0,62 [0,37; 1,06]	0,62 [0,36; 1,06]	-0,01 [-0,01; 0,00]	0,0802
Darbepoetin	1955	37 (1,9)				
<b><i>PT: Staphylokokken-Bakteriämie</i></b>						
Vadadustat	1947	26 (1,3)	1,01 [0,59; 1,73]	1,01 [0,58; 1,74]	0,00 [-0,01; 0,00]	0,9748
Darbepoetin	1955	26 (1,3)				
<b><i>PT: Infektion der oberen Atemwege</i></b>						
Vadadustat	1947	104 (5,3)	0,86 [0,67; 1,11]	0,86 [0,65; 1,12]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0,2586
Darbepoetin	1955	121 (6,2)				
<b><i>SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</i></b>						
Vadadustat	1947	770 (39,5)	1,00 [0,93; 1,08]	1,00 [0,88; 1,14]	0,00 [-0,03; 0,03]	0,9722
Darbepoetin	1955	772 (39,5)				
<b><i>PT: Thrombosierung einer arteriovenösen Fistel</i></b>						
Vadadustat	1947	112 (5,8)	1,28 [0,97; 1,68]	1,30 [0,97; 1,73]	0,01 [0,00; 0,03]	0,0761
Darbepoetin	1955	88 (4,5)				
<b><i>PT: Thrombosierung eines arteriovenösen Transplantats</i></b>						
Vadadustat	1947	43 (2,2)	1,03 [0,67; 1,56]	1,03 [0,67; 1,58]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,9058
Darbepoetin	1955	42 (2,1)				

<b>Meta-Analyse - UE auf Ebene von SOC und PT</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95%-KI]</b>	<b>OR [95%-KI]</b>	<b>RD [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b><i>PT: Komplikation an der Stelle einer arteriovenösen Fistel</i></b>						
Vadadustat	1947	102 (5,2)	0,79 [0,62; 1,02]	0,78 [0,60; 1,02]	-0,01 [-0,03; 0,00]	0,0717
Darbepoetin	1955	129 (6,6)				
<b><i>PT: Blutung an der Stelle einer arteriovenösen Fistel</i></b>						
Vadadustat	1947	43 (2,2)	1,31 [0,83; 2,05]	1,31 [0,83; 2,08]	0,00 [0,00; 0,01]	0,2451
Darbepoetin	1955	33 (1,7)				
<b><i>PT: Kontusion</i></b>						
Vadadustat	1947	33 (1,7)	0,95 [0,59; 1,51]	0,94 [0,58; 1,53]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,8156
Darbepoetin	1955	35 (1,8)				
<b><i>PT: Dialysebedingte Komplikation</i></b>						
Vadadustat	1947	107 (5,5)	0,81 [0,63; 1,03]	0,80 [0,61; 1,04]	-0,01 [-0,03; 0,00]	0,0892
Darbepoetin	1955	133 (6,8)				
<b><i>PT: Sturz</i></b>						
Vadadustat	1947	161 (8,3)	0,96 [0,78; 1,18]	0,96 [0,76; 1,20]	0,00 [-0,02; 0,01]	0,7018
Darbepoetin	1955	168 (8,6)				
<b><i>PT: Komplikation bei der Hämodialyse</i></b>						
Vadadustat	1947	27 (1,4)	0,94 [0,56; 1,58]	0,94 [0,55; 1,59]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,8109
Darbepoetin	1955	29 (1,5)				
<b><i>PT: Verletzung der Gliedmaßen</i></b>						
Vadadustat	1947	37 (1,9)	0,90 [0,58; 1,40]	0,90 [0,58; 1,41]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,6520
Darbepoetin	1955	41 (2,1)				
<b><i>PT: Hypotonie im Rahmen eines Eingriffs</i></b>						
Vadadustat	1947	80 (4,1)	0,94 [0,69; 1,26]	0,93 [0,68; 1,27]	0,00 [-0,02; 0,01]	0,6617
Darbepoetin	1955	86 (4,4)				

<b>Meta-Analyse - UE auf Ebene von SOC und PT</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95%-KI]</b>	<b>OR [95%-KI]</b>	<b>RD [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b><i>PT: Schmerzen während eines Eingriffes</i></b>						
Vadadustat	1947	25 (1,3)	1,57 [0,84; 2,93]	1,58 [0,84; 2,97]	0,00 [0,00; 0,01]	0,1564
Darbepoetin	1955	16 (0,8)				
<b><i>PT: Hautabschürfung</i></b>						
Vadadustat	1947	14 (0,7)	0,54 [0,28; 1,03]	0,54 [0,28; 1,03]	-0,01 [-0,01; 0,00]	0,0633
Darbepoetin	1955	26 (1,3)				
<b><i>PT: Hauteinriss</i></b>						
Vadadustat	1947	24 (1,2)	1,03 [0,59; 1,81]	1,03 [0,58; 1,83]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,9172
Darbepoetin	1955	24 (1,2)				
<b><i>PT: Komplikation beim Legen eines Venenzugangs</i></b>						
Vadadustat	1947	24 (1,2)	1,47 [0,78; 2,75]	1,47 [0,78; 2,77]	0,00 [0,00; 0,01]	0,2320
Darbepoetin	1955	17 (0,9)				
<b><i>PT: Funktionsstörung des Gefäßzugangs</i></b>						
Vadadustat	1947	27 (1,4)	1,35 [0,76; 2,40]	1,36 [0,76; 2,43]	0,00 [0,00; 0,01]	0,3028
Darbepoetin	1955	20 (1,0)				
<b><i>PT: Thrombose an der Stelle eines Gefäßzugangs</i></b>						
Vadadustat	1947	34 (1,8)	0,83 [0,53; 1,31]	0,83 [0,52; 1,31]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,4274
Darbepoetin	1955	41 (2,1)				
<b><i>SOC: Untersuchungen</i></b>						
Vadadustat	1947	230 (11,8)	0,88 [0,75; 1,04]	0,86 [0,72; 1,04]	-0,02 [-0,04; 0,00]	0,1347
Darbepoetin	1955	262 (13,4)				

<b>Meta-Analyse - UE auf Ebene von SOC und PT</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95-%-KI]</b>	<b>OR [95-%-KI]</b>	<b>RD [95-%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b><i>PT: Alaninaminotransferase erhöht</i></b>						
Vadadustat	1947	20 (1,0)	1,26 [0,65; 2,44]	1,26 [0,65; 2,46]	0,00 [0,00; 0,01]	0,4933
Darbepoetin	1955	16 (0,8)				
<b><i>PT: Aspartataminotransferase erhöht</i></b>						
Vadadustat	1947	13 (0,7)	0,66 [0,33; 1,32]	0,65 [0,32; 1,32]	0,00 [-0,01; 0,00]	0,2349
Darbepoetin	1955	20 (1,0)				
<b><i>PT: Blutdruck erhöht</i></b>						
Vadadustat	1947	25 (1,3)	1,00 [0,58; 1,74]	1,00 [0,57; 1,75]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,9941
Darbepoetin	1955	25 (1,3)				
<b><i>PT: Transaminasen erhöht</i></b>						
Vadadustat	1947	21 (1,1)	0,92 [0,51; 1,66]	0,92 [0,51; 1,67]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,7773
Darbepoetin	1955	23 (1,2)				
<b><i>SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i></b>						
Vadadustat	1947	590 (30,3)	0,93 [0,84; 1,02]	0,89 [0,78; 1,02]	-0,02 [-0,05; 0,00]	0,1026
Darbepoetin	1955	640 (32,7)				
<b><i>PT: Überwässerung</i></b>						
Vadadustat	1947	169 (8,7)	0,94 [0,77; 1,15]	0,94 [0,75; 1,17]	0,00 [-0,02; 0,02]	0,5503
Darbepoetin	1955	179 (9,2)				
<b><i>PT: Hyperkaliämie</i></b>						
Vadadustat	1947	168 (8,6)	0,84 [0,69; 1,02]	0,82 [0,66; 1,02]	-0,02 [-0,03; 0,00]	0,0751
Darbepoetin	1955	201 (10,3)				

<b>Meta-Analyse - UE auf Ebene von SOC und PT</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95%-KI]</b>	<b>OR [95%-KI]</b>	<b>RD [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b><i>PT: Hypoglykämie</i></b>						
Vadadustat	1947	97 (5,0)	1,12 [0,85; 1,49]	1,13 [0,84; 1,52]	0,00 [-0,01; 0,02]	0,4246
Darbepoetin	1955	87 (4,5)				
<b><i>PT: Hyperphosphatämie</i></b>						
Vadadustat	1947	33 (1,7)	0,52 [0,34; 0,79]	0,51 [0,33; 0,78]	-0,02 [-0,03; -0,01]	<b>0,0020</b>
Darbepoetin	1955	64 (3,3)				
<b><i>PT: Appetit vermindert</i></b>						
Vadadustat	1947	38 (2,0)	1,29 [0,79; 2,09]	1,29 [0,79; 2,12]	0,00 [0,00; 0,01]	0,3029
Darbepoetin	1955	31 (1,6)				
<b><i>PT: Diabetes mellitus</i></b>						
Vadadustat	1947	23 (1,2)	0,99 [0,56; 1,78]	0,99 [0,55; 1,79]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,9831
Darbepoetin	1955	24 (1,2)				
<b><i>PT: Hyperglykämie</i></b>						
Vadadustat	1947	32 (1,6)	0,80 [0,50; 1,27]	0,80 [0,50; 1,28]	0,00 [-0,01; 0,00]	0,3497
Darbepoetin	1955	40 (2,0)				
<b><i>PT: Hypokalzämie</i></b>						
Vadadustat	1947	35 (1,8)	1,11 [0,68; 1,80]	1,11 [0,68; 1,82]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,6798
Darbepoetin	1955	31 (1,6)				
<b><i>PT: Hypokaliämie</i></b>						
Vadadustat	1947	29 (1,5)	0,80 [0,50; 1,30]	0,80 [0,49; 1,31]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,3751
Darbepoetin	1955	36 (1,8)				
<b><i>PT: Hyponatriämie</i></b>						
Vadadustat	1947	24 (1,2)	0,85 [0,49; 1,48]	0,85 [0,49; 1,49]	0,00 [-0,01; 0,00]	0,5747
Darbepoetin	1955	28 (1,4)				

<b>Meta-Analyse - UE auf Ebene von SOC und PT</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95-%-KI]</b>	<b>OR [95-%-KI]</b>	<b>RD [95-%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b><i>PT: Vitamin D-Mangel</i></b>						
Vadadustat	1947	20 (1,0)	0,77 [0,43; 1,38]	0,77 [0,43; 1,39]	0,00 [-0,01; 0,00]	0,3867
Darbepoetin	1955	26 (1,3)				
<b><i>SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i></b>						
Vadadustat	1947	429 (22,0)	0,92 [0,82; 1,03]	0,90 [0,77; 1,04]	-0,02 [-0,04; 0,01]	0,1477
Darbepoetin	1955	468 (23,9)				
<b><i>PT: Arthralgie</i></b>						
Vadadustat	1947	65 (3,3)	0,81 [0,59; 1,11]	0,80 [0,57; 1,12]	-0,01 [-0,02; 0,00]	0,1912
Darbepoetin	1955	81 (4,1)				
<b><i>PT: Rückenschmerzen</i></b>						
Vadadustat	1947	83 (4,3)	0,81 [0,61; 1,07]	0,80 [0,59; 1,07]	-0,01 [-0,02; 0,00]	0,1342
Darbepoetin	1955	103 (5,3)				
<b><i>PT: Muskelspasmen</i></b>						
Vadadustat	1947	82 (4,2)	1,08 [0,80; 1,47]	1,09 [0,79; 1,50]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,6080
Darbepoetin	1955	76 (3,9)				
<b><i>PT: Muskelschwäche</i></b>						
Vadadustat	1947	14 (0,7)	0,64 [0,33; 1,26]	0,64 [0,33; 1,26]	0,00 [-0,01; 0,00]	0,1992
Darbepoetin	1955	22 (1,1)				
<b><i>PT: Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend</i></b>						
Vadadustat	1947	26 (1,3)	1,05 [0,61; 1,80]	1,05 [0,60; 1,82]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,8737
Darbepoetin	1955	25 (1,3)				

<b>Meta-Analyse - UE auf Ebene von SOC und PT</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95-%-KI]</b>	<b>OR [95-%-KI]</b>	<b>RD [95-%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b><i>PT: Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems</i></b>						
Vadadustat	1947	51 (2,6)	1,15 [0,77; 1,71]	1,15 [0,76; 1,73]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,4980
Darbepoetin	1955	45 (2,3)				
<b><i>PT: Myalgie</i></b>						
Vadadustat	1947	21 (1,1)	1,75 [0,86; 3,57]	1,76 [0,86; 3,61]	0,00 [0,00; 0,01]	0,1209
Darbepoetin	1955	12 (0,6)				
<b><i>PT: Nackenschmerzen</i></b>						
Vadadustat	1947	20 (1,0)	0,97 [0,52; 1,80]	0,97 [0,52; 1,81]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,9209
Darbepoetin	1955	20 (1,0)				
<b><i>PT: Osteoarthritis</i></b>						
Vadadustat	1947	34 (1,8)	1,39 [0,82; 2,37]	1,40 [0,82; 2,40]	0,01 [0,00; 0,01]	0,2205
Darbepoetin	1955	23 (1,2)				
<b><i>PT: Schmerz in einer Extremität</i></b>						
Vadadustat	1947	99 (5,1)	0,81 [0,62; 1,04]	0,80 [0,61; 1,05]	-0,01 [-0,03; 0,00]	0,1014
Darbepoetin	1955	123 (6,3)				
<b><i>SOC: Erkrankungen des Nervensystems</i></b>						
Vadadustat	1947	486 (25,0)	1,05 [0,94; 1,17]	1,07 [0,92; 1,24]	0,01 [-0,01; 0,04]	0,3768
Darbepoetin	1955	464 (23,7)				
<b><i>PT: Synkope</i></b>						
Vadadustat	1947	43 (2,2)	0,78 [0,53; 1,16]	0,78 [0,52; 1,17]	-0,01 [-0,01; 0,00]	0,2246
Darbepoetin	1955	55 (2,8)				



<b>Meta-Analyse - UE auf Ebene von SOC und PT</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95-%-KI]</b>	<b>OR [95-%-KI]</b>	<b>RD [95-%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b><i>PT: Schwindelgefühl</i></b>						
Vadadustat	1947	85 (4,4)	1,38 [1,00; 1,90]	1,40 [1,00; 1,96]	0,01 [0,00; 0,03]	0,0535
Darbepoetin	1955	61 (3,1)				
<b><i>PT: Enzephalopathie</i></b>						
Vadadustat	1947	23 (1,2)	0,85 [0,49; 1,47]	0,85 [0,48; 1,48]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,5585
Darbepoetin	1955	27 (1,4)				
<b><i>PT: Kopfschmerz</i></b>						
Vadadustat	1947	168 (8,6)	1,16 [0,93; 1,43]	1,17 [0,93; 1,47]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,1835
Darbepoetin	1955	146 (7,5)				
<b><i>PT: Hypästhesie</i></b>						
Vadadustat	1947	21 (1,1)	1,41 [0,73; 2,72]	1,41 [0,72; 2,75]	0,00 [0,00; 0,01]	0,3121
Darbepoetin	1955	15 (0,8)				
<b><i>PT: Krampfanfall</i></b>						
Vadadustat	1947	23 (1,2)	1,10 [0,61; 1,98]	1,10 [0,61; 2,00]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,7517
Darbepoetin	1955	21 (1,1)				
<b><i>SOC: Psychiatrische Erkrankungen</i></b>						
Vadadustat	1947	183 (9,4)	0,91 [0,76; 1,11]	0,91 [0,73; 1,12]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,3601
Darbepoetin	1955	201 (10,3)				
<b><i>PT: Gemütszustand verändert</i></b>						
Vadadustat	1947	23 (1,2)	0,55 [0,34; 0,91]	0,55 [0,33; 0,91]	-0,01 [-0,02; 0,00]	<b>0,0207</b>
Darbepoetin	1955	43 (2,2)				
<b><i>PT: Angst</i></b>						
Vadadustat	1947	44 (2,3)	0,85 [0,57; 1,27]	0,84 [0,56; 1,28]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,4193
Darbepoetin	1955	51 (2,6)				

<b>Meta-Analyse - UE auf Ebene von SOC und PT</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95-%-KI]</b>	<b>OR [95-%-KI]</b>	<b>RD [95-%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b><i>PT: Depression</i></b>						
Vadadustat	1947	36 (1,8)	1,33 [0,80; 2,20]	1,34 [0,80; 2,23]	0,00 [0,00; 0,01]	0,2689
Darbepoetin	1955	28 (1,4)				
<b><i>PT: Schlaflosigkeit</i></b>						
Vadadustat	1947	54 (2,8)	1,02 [0,70; 1,49]	1,02 [0,70; 1,51]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,9011
Darbepoetin	1955	53 (2,7)				
<b><i>SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i></b>						
Vadadustat	1947	115 (5,9)	1,07 [0,83; 1,38]	1,07 [0,82; 1,41]	0,00 [-0,01; 0,02]	0,6119
Darbepoetin	1955	109 (5,6)				
<b><i>PT: Hämaturie</i></b>						
Vadadustat	1947	22 (1,1)	1,18 [0,64; 2,18]	1,18 [0,63; 2,20]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,6006
Darbepoetin	1955	20 (1,0)				
<b><i>SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i></b>						
Vadadustat	1947	486 (25,0)	0,86 [0,77; 0,95]	0,81 [0,70; 0,93]	-0,04 [-0,07; -0,01]	<b>0,0034</b>
Darbepoetin	1955	568 (29,1)				
<b><i>PT: Akutes Lungenödem</i></b>						
Vadadustat	1947	26 (1,3)	1,45 [0,79; 2,66]	1,46 [0,79; 2,69]	0,00 [0,00; 0,01]	0,2246
Darbepoetin	1955	18 (0,9)				
<b><i>PT: Akute respiratorische Insuffizienz</i></b>						
Vadadustat	1947	59 (3,0)	0,82 [0,59; 1,15]	0,82 [0,57; 1,16]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0,2559
Darbepoetin	1955	72 (3,7)				

<b>Meta-Analyse - UE auf Ebene von SOC und PT</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95%-KI]</b>	<b>OR [95%-KI]</b>	<b>RD [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b><i>PT: Dyspnoe</i></b>						
Vadadustat	1947	105 (5,4)	0,82 [0,64; 1,05]	0,81 [0,62; 1,05]	-0,01 [-0,03; 0,00]	0,1145
Darbepoetin	1955	129 (6,6)				
<b><i>PT: Pleuraerguss</i></b>						
Vadadustat	1947	75 (3,9)	1,12 [0,81; 1,56]	1,13 [0,80; 1,59]	0,01 [-0,01; 0,02]	0,4893
Darbepoetin	1955	66 (3,4)				
<b><i>PT: Lungenödem</i></b>						
Vadadustat	1947	54 (2,8)	0,85 [0,59; 1,21]	0,84 [0,58; 1,22]	0,00 [-0,02; 0,01]	0,3570
Darbepoetin	1955	64 (3,3)				
<b><i>PT: Husten mit Auswurf</i></b>						
Vadadustat	1947	11 (0,6)	0,42 [0,21; 0,83]	0,42 [0,21; 0,83]	-0,01 [-0,01; 0,00]	<b>0,0130</b>
Darbepoetin	1955	27 (1,4)				
<b><i>PT: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung</i></b>						
Vadadustat	1947	35 (1,8)	1,00 [0,63; 1,60]	1,00 [0,63; 1,61]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,9849
Darbepoetin	1955	35 (1,8)				
<b><i>PT: Husten</i></b>						
Vadadustat	1947	110 (5,6)	0,87 [0,68; 1,12]	0,86 [0,66; 1,13]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0,2700
Darbepoetin	1955	126 (6,4)				
<b><i>PT: Epistaxis</i></b>						
Vadadustat	1947	24 (1,2)	0,80 [0,47; 1,37]	0,80 [0,47; 1,38]	0,00 [-0,01; 0,00]	0,4211
Darbepoetin	1955	30 (1,5)				
<b><i>PT: Schmerzen im Oropharynx</i></b>						
Vadadustat	1947	15 (0,8)	0,84 [0,42; 1,65]	0,83 [0,42; 1,66]	0,00 [-0,01; 0,00]	0,6076
Darbepoetin	1955	20 (1,0)				

<b>Meta-Analyse - UE auf Ebene von SOC und PT</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95%-KI]</b>	<b>OR [95%-KI]</b>	<b>RD [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b><i>PT: pulmonale Hypertonie</i></b>						
Vadadustat	1947	35 (1,8)	0,78 [0,50; 1,21]	0,78 [0,50; 1,21]	-0,01 [-0,01; 0,00]	0,2658
Darbepoetin	1955	45 (2,3)				
<b><i>SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i></b>						
Vadadustat	1947	237 (12,2)	0,87 [0,74; 1,02]	0,85 [0,70; 1,02]	-0,02 [-0,04; 0,00]	0,0826
Darbepoetin	1955	275 (14,1)				
<b><i>PT: Diabetischer Fuß</i></b>						
Vadadustat	1947	26 (1,3)	0,77 [0,46; 1,29]	0,77 [0,46; 1,29]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,3192
Darbepoetin	1955	33 (1,7)				
<b><i>PT: Pruritus</i></b>						
Vadadustat	1947	74 (3,8)	1,14 [0,82; 1,59]	1,14 [0,81; 1,61]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,4411
Darbepoetin	1955	68 (3,5)				
<b><i>PT: Ausschlag</i></b>						
Vadadustat	1947	20 (1,0)	1,14 [0,60; 2,17]	1,14 [0,59; 2,19]	0,00 [0,00; 0,01]	0,6918
Darbepoetin	1955	18 (0,9)				
<b><i>PT: Hautulkus</i></b>						
Vadadustat	1947	33 (1,7)	0,80 [0,51; 1,27]	0,80 [0,50; 1,28]	0,00 [-0,01; 0,00]	0,3471
Darbepoetin	1955	41 (2,1)				
<b><i>SOC: Gefäßerkrankungen</i></b>						
Vadadustat	1947	574 (29,5)	0,92 [0,84; 1,01]	0,89 [0,77; 1,01]	-0,03 [-0,05; 0,00]	0,0798
Darbepoetin	1955	627 (32,1)				

<b>Meta-Analyse - UE auf Ebene von SOC und PT</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95-%-KI]</b>	<b>OR [95-%-KI]</b>	<b>RD [95-%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b><i>PT: Hypertonie</i></b>						
Vadadustat	1947	216 (11,1)	0,81 [0,69; 0,96]	0,79 [0,65; 0,95]	-0,03 [-0,05; -0,01]	<b>0,0146</b>
Darbepoetin	1955	268 (13,7)				
<b><i>PT: Hypertensive Dringlichkeit</i></b>						
Vadadustat	1947	42 (2,2)	0,90 [0,59; 1,36]	0,90 [0,59; 1,37]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,6106
Darbepoetin	1955	47 (2,4)				
<b><i>PT: Hypotonie</i></b>						
Vadadustat	1947	153 (7,9)	0,98 [0,79; 1,22]	0,98 [0,78; 1,24]	0,00 [-0,02; 0,01]	0,8875
Darbepoetin	1955	157 (8,0)				
<b><i>PT: Aortenstenose</i></b>						
Vadadustat	1947	11 (0,6)	0,55 [0,27; 1,12]	0,54 [0,26; 1,12]	-0,01 [-0,01; 0,00]	0,0996
Darbepoetin	1955	21 (1,1)				
<b><i>PT: Tiefe Beinvenenthrombose</i></b>						
Vadadustat	1947	20 (1,0)	1,19 [0,63; 2,25]	1,19 [0,62; 2,27]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,5988
Darbepoetin	1955	17 (0,9)				
<b><i>PT: Hämatom</i></b>						
Vadadustat	1947	32 (1,6)	0,94 [0,58; 1,51]	0,94 [0,58; 1,52]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,7912
Darbepoetin	1955	34 (1,7)				
<b><i>PT: Hypertensive Krise</i></b>						
Vadadustat	1947	29 (1,5)	1,01 [0,60; 1,71]	1,01 [0,59; 1,72]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,9694
Darbepoetin	1955	28 (1,4)				

<b>Meta-Analyse - UE auf Ebene von SOC und PT</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95%-KI]</b>	<b>OR [95%-KI]</b>	<b>RD [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b><i>PT: Hypertensiver Notfall</i></b>						
Vadadustat	1947	21 (1,1)	0,78 [0,44; 1,37]	0,78 [0,44; 1,38]	0,00 [-0,01; 0,00]	0,3890
Darbepoetin	1955	27 (1,4)				
<b><i>PT: Periphere arterielle Verschlusskrankheit</i></b>						
Vadadustat	1947	27 (1,4)	1,57 [0,84; 2,91]	1,57 [0,84; 2,95]	0,01 [0,00; 0,01]	0,1566
Darbepoetin	1955	16 (0,8)				
<b><i>PT: Periphere Gefäßerkrankung</i></b>						
Vadadustat	1947	23 (1,2)	0,89 [0,51; 1,55]	0,89 [0,50; 1,56]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,6803
Darbepoetin	1955	26 (1,3)				
<b><i>SOC: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i></b>						
Vadadustat	1947	42 (2,2)	1,08 [0,70; 1,67]	1,08 [0,70; 1,68]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,7236
Darbepoetin	1955	39 (2,0)				
<b><i>SOC: Endokrine Erkrankungen</i></b>						
Vadadustat	1947	73 (3,8)	1,13 [0,81; 1,57]	1,13 [0,80; 1,59]	0,00 [-0,01; 0,02]	0,4770
Darbepoetin	1955	65 (3,3)				
<b><i>PT: Hyperparathyreoidismus sekundär</i></b>						
Vadadustat	1947	28 (1,4)	0,91 [0,55; 1,51]	0,91 [0,54; 1,52]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,7186
Darbepoetin	1955	31 (1,6)				
<b><i>SOC: Augenerkrankungen</i></b>						
Vadadustat	1947	124 (6,4)	0,95 [0,75; 1,20]	0,95 [0,73; 1,22]	0,00 [-0,02; 0,01]	0,6717
Darbepoetin	1955	131 (6,7)				
<b><i>PT: Katarakt</i></b>						
Vadadustat	1947	23 (1,2)	0,79 [0,46; 1,37]	0,79 [0,45; 1,37]	0,00 [-0,01; 0,00]	0,4022
Darbepoetin	1955	29 (1,5)				

<b>Meta-Analyse - UE auf Ebene von SOC und PT</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95-%-KI]</b>	<b>OR [95-%-KI]</b>	<b>RD [95-%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b><i>PT: Periorbitalödem</i></b>						
Vadadustat	1947	19 (1,0)	0,96 [0,51; 1,79]	0,96 [0,51; 1,80]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,8933
Darbepoetin	1955	20 (1,0)				
<b><i>SOC: Erkrankungen des Immunsystems</i></b>						
Vadadustat	1947	37 (1,9)	0,93 [0,60; 1,45]	0,93 [0,59; 1,46]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,7440
Darbepoetin	1955	40 (2,0)				
<b><i>SOC: Produktprobleme</i></b>						
Vadadustat	1947	21 (1,1)	0,90 [0,50; 1,62]	0,90 [0,50; 1,63]	0,00 [-0,01; 0,00]	0,7305
Darbepoetin	1955	24 (1,2)				
<b><i>SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i></b>						
Vadadustat	1947	77 (4,0)	1,02 [0,75; 1,39]	1,02 [0,74; 1,41]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,9100
Darbepoetin	1955	76 (3,9)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum RR, Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

### ***Endpunkt „Schwere UE“ auf Ebene der SOC und PT***

Die Beurteilung der Heterogenität erfolgte anhand der Berechnung des Cochrans Q,  $I^2$  und der Between-Study-Varianz. Da sich anhand der Heterogenitätstests keine Heterogenität für die betrachteten Effektschätzer zeigte ( $I^2 = 0 \%$ ,  $\tau^2 = 0 \%$ ,  $p > 0,05$ ), ist die nachfolgende meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse sachgerecht (Abbildung 4-25 bis Abbildung 4-27).

In Tabelle 4-54 werden schwere UE auf Ebene der SOC und PT aufgeführt, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Behandlungsarm bei der meta-analytischen Zusammenfassung der Studien CI-0016 und CI-0017 aufgetreten sind. Darüber hinaus werden schwere UE dargestellt, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind.

Die meta-analytische Zusammenfassung der schwere UE auf Ebene der SOC und PT bestätigt die in der Einzelstudie CI-0017 beobachteten signifikanten Behandlungsunterschiede

zugunsten von Vadadustat im SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ (RR [95%-KI]: 0,58 [0,35; 0,96],  $p = 0,0349$ ) sowie im SOC „Psychiatrische Erkrankungen“ (RR [95%-KI]: 0,36 [0,17; 0,76],  $p = 0,0072$ ). Dabei traten schwere UE im SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ bei 1,2 % der Patienten im Vadadustat- und 2,1 % der Patienten im Darbepoetin-Arm auf. Von schweren UE im SOC „Psychiatrische Erkrankungen“ waren 0,5 % der Vadadustat und 1,3 % der Darbepoetin behandelten Patienten betroffen.

Darüber hinaus zeigt sich in der meta-analytischen Zusammenfassung der schweren UE ein signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Darbepoetin beim PT „Überwässerung“ im SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (RR [95%-KI]: 1,55 [1,07; 2,24],  $p = 0,0210$ ). Dabei traten schwere UE mit dem genannten PT bei 3,6 % bzw. 2,3 % der Vadadustat bzw. Darbepoetin behandelten Patienten auf.

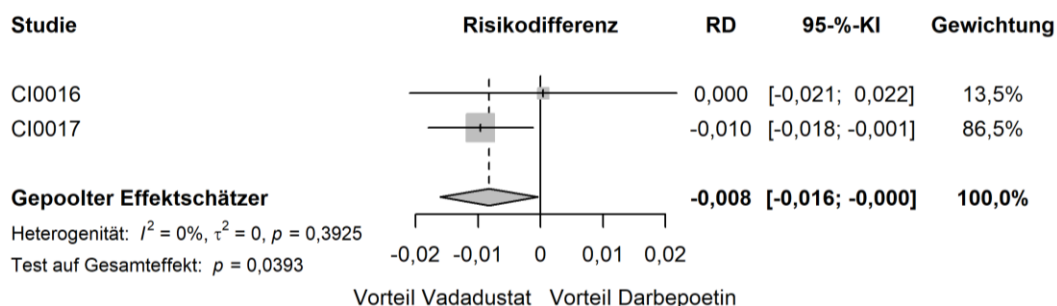
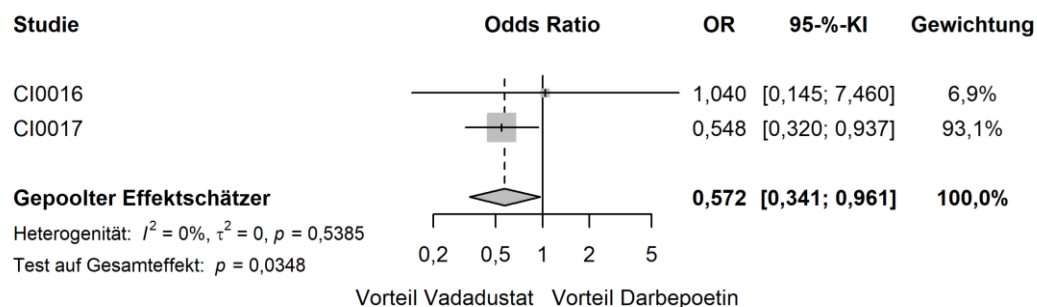
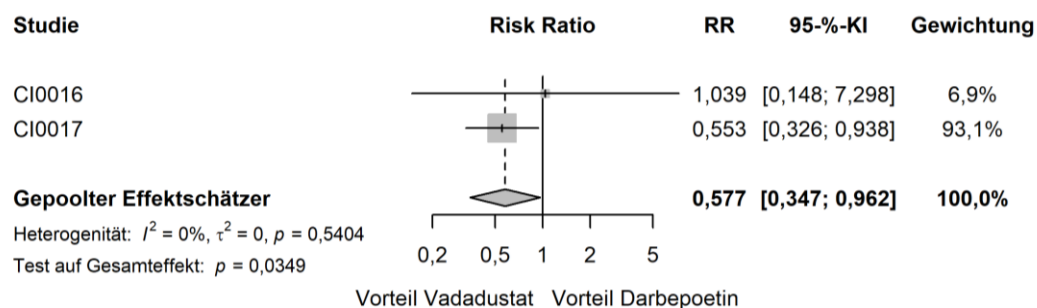




Abbildung 4-25: Forest Plots der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für schwere UE – SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)

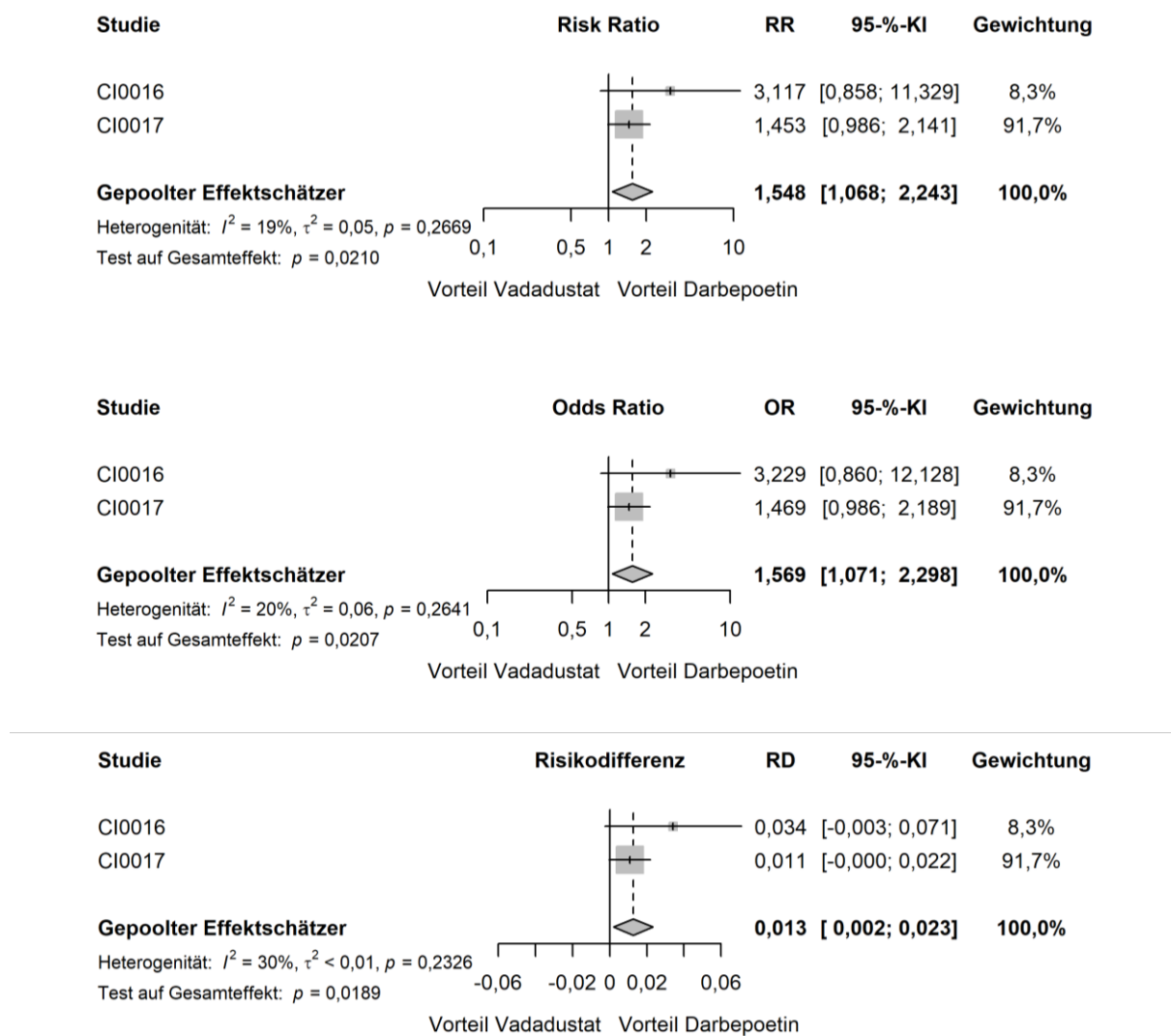


Abbildung 4-26: Forest Plots der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für schwere UE – PT: Überwässerung

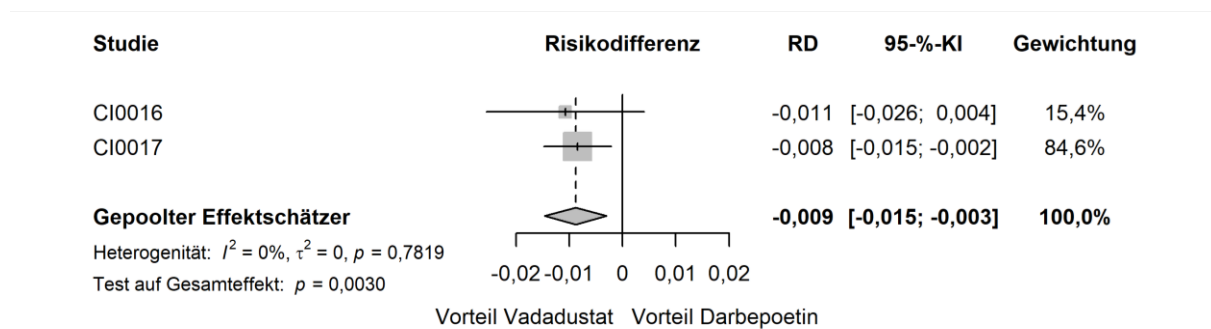
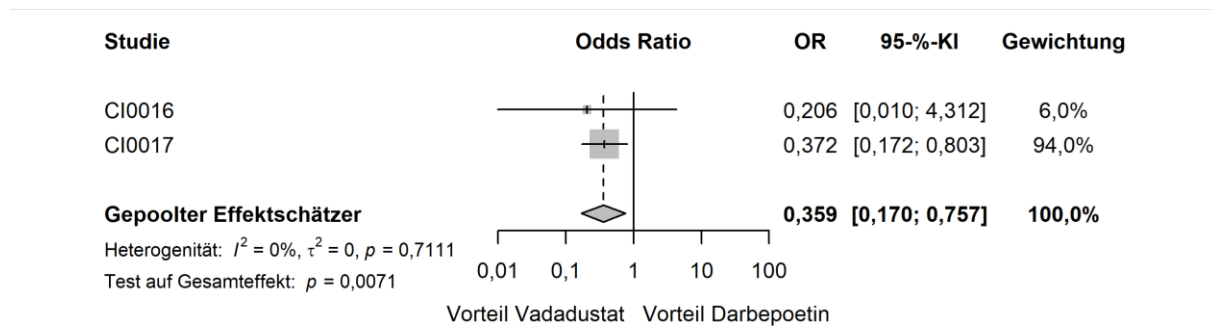
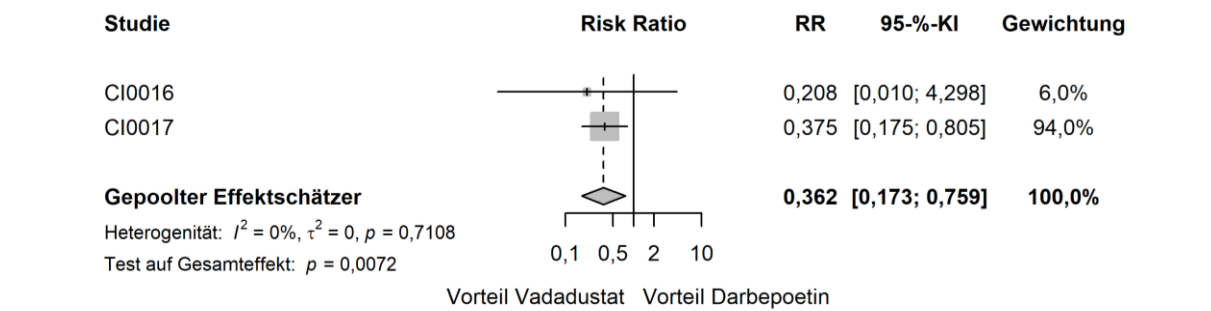


Abbildung 4-27: Forest Plots der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für schwere UE – SOC: Psychiatrische Erkrankungen

Tabelle 4-54: Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „Schwere UE“ auf Ebene der SOC und PT

<b>Meta-Analyse - Schwere UE auf Ebene von SOC und PT</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95-%-KI]</b>	<b>OR [95-%-KI]</b>	<b>RD [95-%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b><i>SOC: Herzerkrankungen</i></b>						
Vadadustat	1947	263 (13,5)	0,88 [0,76; 1,03]	0,87 [0,73; 1,04]	-0,02 [-0,04; 0,01]	0,1187
Darbepoetin	1955	298 (15,2)				
<b><i>PT: Akuter Myokardinfarkt</i></b>						
Vadadustat	1947	68 (3,5)	1,16 [0,82; 1,63]	1,16 [0,81; 1,66]	0,00 [-0,01; 0,02]	0,4092
Darbepoetin	1955	59 (3,0)				
<b><i>PT: Vorhofflimmern</i></b>						
Vadadustat	1947	29 (1,5)	0,97 [0,58; 1,61]	0,97 [0,58; 1,62]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,9096
Darbepoetin	1955	30 (1,5)				
<b><i>PT: Herzstillstand</i></b>						
Vadadustat	1947	51 (2,6)	0,84 [0,58; 1,21]	0,83 [0,57; 1,22]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0,3452
Darbepoetin	1955	61 (3,1)				
<b><i>PT: Herzinsuffizienz dekompensiert</i></b>						
Vadadustat	1947	32 (1,6)	0,97 [0,60; 1,58]	0,97 [0,60; 1,59]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,9135
Darbepoetin	1955	33 (1,7)				
<b><i>PT: Herz- und Atemstillstand</i></b>						
Vadadustat	1947	29 (1,5)	1,11 [0,66; 1,87]	1,11 [0,65; 1,89]	0,00 [0,00; 0,01]	0,6990
Darbepoetin	1955	26 (1,3)				
<b><i>PT: Koronare Herzerkrankung</i></b>						
Vadadustat	1947	22 (1,1)	0,76 [0,44; 1,32]	0,76 [0,44; 1,33]	0,00 [-0,01; 0,00]	0,3355
Darbepoetin	1955	29 (1,5)				

<b>Meta-Analyse - Schwere UE auf Ebene von SOC und PT</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95-%-KI]</b>	<b>OR [95-%-KI]</b>	<b>RD [95-%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b>SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>						
Vadadustat	1947	23 (1,2)	0,58 [0,35; 0,96]	0,57 [0,34; 0,96]	-0,01 [-0,02; 0,00]	<b>0,0349</b>
Darbepoetin	1955	40 (2,0)				
<b>SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>						
Vadadustat	1947	57 (2,9)	1,06 [0,73; 1,53]	1,06 [0,73; 1,55]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,7646
Darbepoetin	1955	54 (2,8)				
<b>PT: Anämie</b>						
Vadadustat	1947	24 (1,2)	0,89 [0,52; 1,54]	0,89 [0,51; 1,55]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,6778
Darbepoetin	1955	27 (1,4)				
<b>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>						
Vadadustat	1947	125 (6,4)	1,06 [0,83; 1,36]	1,07 [0,82; 1,38]	0,00 [-0,01; 0,02]	0,6271
Darbepoetin	1955	119 (6,1)				
<b>PT: Gastrointestinalblutung</b>						
Vadadustat	1947	24 (1,2)	1,10 [0,62; 1,95]	1,10 [0,62; 1,97]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,7431
Darbepoetin	1955	22 (1,1)				
<b>SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>						
Vadadustat	1947	76 (3,9)	0,99 [0,72; 1,35]	0,99 [0,71; 1,36]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,9282
Darbepoetin	1955	77 (3,9)				
<b>PT: Tod</b>						
Vadadustat	1947	24 (1,2)	1,60 [0,84; 3,05]	1,61 [0,84; 3,08]	0,00 [0,00; 0,01]	0,1501
Darbepoetin	1955	15 (0,8)				
<b>SOC: Leber- und Gallenerkrankungen</b>						
Vadadustat	1947	22 (1,1)	1,05 [0,58; 1,91]	1,05 [0,58; 1,93]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,8627
Darbepoetin	1955	21 (1,1)				

<b>Meta-Analyse - Schwere UE auf Ebene von SOC und PT</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95-%-KI]</b>	<b>OR [95-%-KI]</b>	<b>RD [95-%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b><i>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i></b>						
Vadadustat	1947	310 (15,9)	0,91 [0,79; 1,04]	0,89 [0,75; 1,05]	-0,02 [-0,04; 0,01]	0,1742
Darbepoetin	1955	343 (17,5)				
<b><i>PT: Zellulitis</i></b>						
Vadadustat	1947	22 (1,1)	0,94 [0,52; 1,70]	0,94 [0,52; 1,71]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,8459
Darbepoetin	1955	23 (1,2)				
<b><i>PT: Osteomyelitis</i></b>						
Vadadustat	1947	23 (1,2)	0,80 [0,46; 1,37]	0,79 [0,46; 1,38]	0,00 [-0,01; 0,00]	0,4145
Darbepoetin	1955	29 (1,5)				
<b><i>PT: Pneumonie</i></b>						
Vadadustat	1947	85 (4,4)	1,12 [0,83; 1,52]	1,13 [0,82; 1,55]	0,01 [-0,01; 0,02]	0,4610
Darbepoetin	1955	76 (3,9)				
<b><i>PT: Sepsis</i></b>						
Vadadustat	1947	63 (3,2)	0,94 [0,67; 1,32]	0,94 [0,66; 1,33]	0,00 [-0,02; 0,01]	0,7265
Darbepoetin	1955	69 (3,5)				
<b><i>PT: Septischer Schock</i></b>						
Vadadustat	1947	41 (2,1)	0,92 [0,60; 1,40]	0,92 [0,60; 1,41]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,6973
Darbepoetin	1955	45 (2,3)				
<b><i>SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</i></b>						
Vadadustat	1947	127 (6,5)	0,84 [0,67; 1,05]	0,83 [0,65; 1,06]	-0,01 [-0,03; 0,00]	0,1268
Darbepoetin	1955	152 (7,8)				

<b>Meta-Analyse - Schwere UE auf Ebene von SOC und PT</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95-%-KI]</b>	<b>OR [95-%-KI]</b>	<b>RD [95-%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b><i>SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i></b>						
Vadadustat	1947	141 (7,2)	1,08 [0,86; 1,36]	1,09 [0,85; 1,39]	0,01 [-0,01; 0,02]	0,5172
Darbepoetin	1955	131 (6,7)				
<b><i>PT: Überwässerung</i></b>						
Vadadustat	1947	70 (3,6)	1,55 [1,07; 2,24]	1,57 [1,07; 2,30]	0,01 [0,00; 0,02]	<b>0,0210</b>
Darbepoetin	1955	45 (2,3)				
<b><i>PT: Hyperkaliämie</i></b>						
Vadadustat	1947	41 (2,1)	0,78 [0,52; 1,16]	0,77 [0,51; 1,17]	-0,01 [-0,02; 0,00]	0,2191
Darbepoetin	1955	53 (2,7)				
<b><i>SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i></b>						
Vadadustat	1947	31 (1,6)	0,80 [0,50; 1,27]	0,79 [0,49; 1,28]	0,00 [-0,01; 0,00]	0,3390
Darbepoetin	1955	39 (2,0)				
<b><i>SOC: Erkrankungen des Nervensystems</i></b>						
Vadadustat	1947	106 (5,4)	0,98 [0,75; 1,26]	0,97 [0,74; 1,28]	0,00 [-0,02; 0,01]	0,8506
Darbepoetin	1955	109 (5,6)				
<b><i>SOC: Psychiatrische Erkrankungen</i></b>						
Vadadustat	1947	9 (0,5)	0,36 [0,17; 0,76]	0,36 [0,17; 0,76]	-0,01 [-0,01; 0,00]	<b>0,0072</b>
Darbepoetin	1955	26 (1,3)				
<b><i>SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i></b>						
Vadadustat	1947	35 (1,8)	1,60 [0,94; 2,73]	1,61 [0,94; 2,77]	0,01 [0,00; 0,01]	0,0853
Darbepoetin	1955	22 (1,1)				
<b><i>SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i></b>						
Vadadustat	1947	141 (7,2)	0,95 [0,76; 1,19]	0,95 [0,75; 1,21]	0,00 [-0,02; 0,01]	0,6784
Darbepoetin	1955	148 (7,6)				

<b>Meta-Analyse - Schwere UE auf Ebene von SOC und PT</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95-%-KI]</b>	<b>OR [95-%-KI]</b>	<b>RD [95-%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b><i>PT: Akute respiratorische Insuffizienz</i></b>						
Vadadustat	1947	42 (2,2)	0,94 [0,62; 1,42]	0,94 [0,61; 1,43]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,7606
Darbepoetin	1955	45 (2,3)				
<b><i>PT: Lungenödem</i></b>						
Vadadustat	1947	23 (1,2)	1,34 [0,72; 2,52]	1,35 [0,71; 2,54]	0,00 [0,00; 0,01]	0,3579
Darbepoetin	1955	17 (0,9)				
<b><i>SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i></b>						
Vadadustat	1947	16 (0,8)	0,70 [0,37; 1,33]	0,70 [0,36; 1,33]	0,00 [-0,01; 0,00]	0,2737
Darbepoetin	1955	23 (1,2)				
<b><i>SOC: Gefäßerkrankungen</i></b>						
Vadadustat	1947	141 (7,2)	1,04 [0,83; 1,30]	1,04 [0,82; 1,33]	0,00 [-0,01; 0,02]	0,7357
Darbepoetin	1955	136 (7,0)				
<b><i>PT: Hypertonie</i></b>						
Vadadustat	1947	19 (1,0)	0,91 [0,49; 1,69]	0,91 [0,49; 1,70]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,7662
Darbepoetin	1955	21 (1,1)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum RR, Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien CI-0016 und CI-0017 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Somit ist ebenfalls eine Übertragbarkeit

der Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.

#### 4.3.1.3.1.3.2 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Tabelle 4-55: Operationalisierung des Endpunkts „SUE (Gesamtrate)“

Studie	Operationalisierung
CI-0016 / CI-0017	<p>UE sollten als SUE klassifiziert werden, wenn eines der folgenden genannten Kriterien erfüllt war:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Das UE resultierte im Tod des Patienten.</li> <li>• Das UE wurde als lebensbedrohlich eingestuft.</li> <li>• Das UE führte zu einem stationären Krankenhausaufenthalt oder der Verlängerung eines bestehenden stationären Krankenhausaufenthaltes: Ein Krankenhausaufenthalt war definiert als eine Einweisung über Nacht mit einer Beobachtungszeit von mindestens 24 Stunden. Ein vor Beginn der Studie geplanter Krankenhausaufenthalt wegen einer bereits bestehenden Erkrankung, die sich während des Meldezeitraums nicht verschlechtert hat, galt nicht als SUE, es sei denn, es trat ein UE im Zusammenhang mit dem Verfahren auf.</li> <li>• Das UE führte zu einer dauerhaften oder bedeutenden Behinderung, definiert als eine erhebliche Beeinträchtigung der Fähigkeit einer Person, normale Lebensfunktionen auszuführen.</li> <li>• Das UE führte zu einer kongenitalen Anomalie bzw. einem Geburtsfehler.</li> <li>• Das UE wurde als medizinisch bedeutsames Ereignis betrachtet, das die oben genannten Kriterien nicht erfüllte, das aber den Patienten gefährden konnte oder einen medizinischen oder chirurgischen Eingriff erforderlich machte, um eines der in dieser Definition aufgeführten Kriterien zu verhindern.</li> </ul> <p>Zusätzlich zu den oben genannten Kriterien wurden zum Zweck der Studie auch die folgenden Situationen als schwerwiegend eingestuft:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Malignitäten: Neu diagnostizierte maligne Erkrankungen oder ein Wiederauftreten von malignen Erkrankungen wurden als SUE mit dem Schweregradkriterium „medizinisch bedeutsam“ gemeldet, wenn keine anderen Schweregradkriterien erfüllt waren. Wenn bei einem Patienten während der Studie ein Basalzellkarzinom der Haut, ein Plattenepithelzellkarzinom der Haut oder ein Zervixkarzinom <i>in situ</i> auftrat oder sich diese Ereignisse gegenüber Baseline verschlechterten, entschied der Prüfarzt, ob das Ereignis als UE oder SUE gemeldet wurde.</li> <li>• DME: Der Sponsor führte eine Liste mit ausgewiesenen medizinischen Ereignissen, welche immer als SUE klassifiziert werden. Wenn ein Ereignis aus der DME-Liste als UE gemeldet wurde, wurden vom Prüfarzt zusätzliche Informationen zu diesem Ereignis angefordert (z. B. eine Bestätigung über den Schweregrad und die Kausalität).</li> </ul> <p>Als schwerwiegend galt auch jedes andere Ereignis, das der Prüfarzt oder Sponsor als schwerwiegend einstufte. Bei bestehenden Zweifeln, ob es sich um ein UE oder SUE handelte, war das Ereignis als SUE einzustufen.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkt:</b> Der Endpunkt wurde ab der Randomisierung bis 4 Wochen nach dem Ende des Behandlungszeitraums erhoben.</p>



**Analysepopulation:**

Für alle Sicherheitsanalysen wurde die *Safety*-Population herangezogen, welche aus allen Patienten in der randomisierten Population bestand, die mindestens eine Dosis des Studienmedikamentes erhalten haben. Die Analysen dieser Population basierten auf der tatsächlich erhaltenen Behandlung.

**Darstellung der Ergebnisse im Dossier:**

In Abschnitt 4.3.1.3.1.3.2.1 sind die Gesamtraten der SUE dargestellt, in Abschnitt 4.3.1.3.1.3.2.2 die SUE auf Ebene der SOC und PT für Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten in einer Behandlungsgruppe aufgetreten sind. Zusätzlich sind Ereignisse dargestellt, welche bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

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

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

Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „SUE“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CI-0016	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
CI-0017	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei den Studien CI-0016 und CI-0017 handelt es sich um offene, sponsorverblindete Phase-III-Studien. Die Patienten und die behandelnden Prüfärzte waren in Bezug auf die Behandlungszuteilung unverblindet. Das Verzerrungspotenzial für SUE wird dennoch als niedrig eingestuft, da SUE anhand prädefinierter Kriterien erhoben wurden. Infolgedessen ist nicht davon auszugehen, dass das Wissen des Endpunkterhebers über die Behandlungszuteilung beeinflusst wurde.

Die Auswertung des Endpunktes basierte zwar auf der *Safety*-Population, jedoch wich diese in beiden Studien nur marginal von der randomisierten Population ab, weshalb die Abweichung vom ITT-Prinzip als vernachlässigbar gering eingestuft wird.

Da es zudem keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, gab, wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunktes „SUE“ als niedrig eingestuft.

#### 4.3.1.3.1.3.2.1 SUE (Gesamtrate)

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „SUE (Gesamtrate)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der beiden Studien CI-0016 und CI-0017 in Bezug auf die Gesamtraten der SUE dargestellt. In der Studie CI-0016 trat bei 49,7 % der Patienten im Vadadustat-Arm und bei 56,5 % der Patienten im Darbepoetin-Arm ein SUE ein (Tabelle 4-57). Dabei zeigt sich kein signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 0,87 [0,71; 1,05],  $p = 0,1507$ ).

In der Studie CI-0017, welche eine etwa 10-fach größere Studienpopulation aufwies, waren 55,0 % bzw. 58,3 % der mit Vadadustat bzw. Darbepoetin behandelten Patienten von einem SUE betroffen (Tabelle 4-58). Somit ergibt sich in der Studie CI-0017 ein signifikanter Unterschied in der Gesamtrate der SUE zugunsten von Vadadustat (RR [95%-KI]: 0,94 [0,89; 0,99],  $p = 0,0287$ ).

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt „SUE (Gesamtrate)“ aus der Studie CI-0016 für das zu bewertende Arzneimittel

CI-0016 - SUE (Gesamtrate)						
Gesamtpopulation (Safety)						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
Vadadustat	179	89 (49,7)	0,87 [0,71; 1,05]	0,73 [0,48; 1,12]	-0,07 [-0,18; 0,05]	0,1507
Darbepoetin	186	105 (56,5)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR und OR und unstratifizierte Berechnung von RD, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt „SUE (Gesamtrate)“ aus der Studie CI-0017 für das zu bewertende Arzneimittel

<b>CI-0017 - SUE (Gesamtrate)</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95%-KI]</b>	<b>OR [95%-KI]</b>	<b>RD [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
Vadadustat	1768	973 (55,0)	0,94 [0,89; 0,99]	0,86 [0,75; 0,98]	-0,03 [-0,07; 0,00]	<b>0,0287</b>
Darbepoetin	1769	1032 (58,3)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR und OR und unstratifizierte Berechnung von RD, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

### Meta-Analyse

Da die Studien CI-0016 und CI-0017 die gleiche Fragestellung adressieren und eine ausreichende methodische und medizinische Vergleichbarkeit aufweisen, ist im Folgenden eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse des Endpunktes „SUE (Gesamtrate)“ dargestellt. Detaillierte Angaben zur Methodik der durchgeführten Meta-Analyse sind unter Abschnitt 4.2.5.3 angegeben.

Die Beurteilung der Heterogenität erfolgte anhand der Berechnung des Cochrans Q, I<sup>2</sup> und der Between-Study-Varianz. Da sich anhand der Heterogenitätstests keine Heterogenität für die betrachteten Effektschätzer zeigte (I<sup>2</sup> = 0 %,  $\tau^2$  = 0 %, p > 0,05), ist die nachfolgende meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse sachgerecht (Abbildung 4-28).

Die nachfolgend dargestellten Ergebnisse der Meta-Analyse für die Gesamtrate der SUE bestätigen den bereits in der Einzelstudie CI-0017 beobachteten signifikanten Vorteil der Behandlung mit Vadadustat gegenüber der Behandlung mit Darbepoetin mit p = 0,0127 und RR [95%-KI]: 0,93 [0,89; 0,99] (Tabelle 4-59).

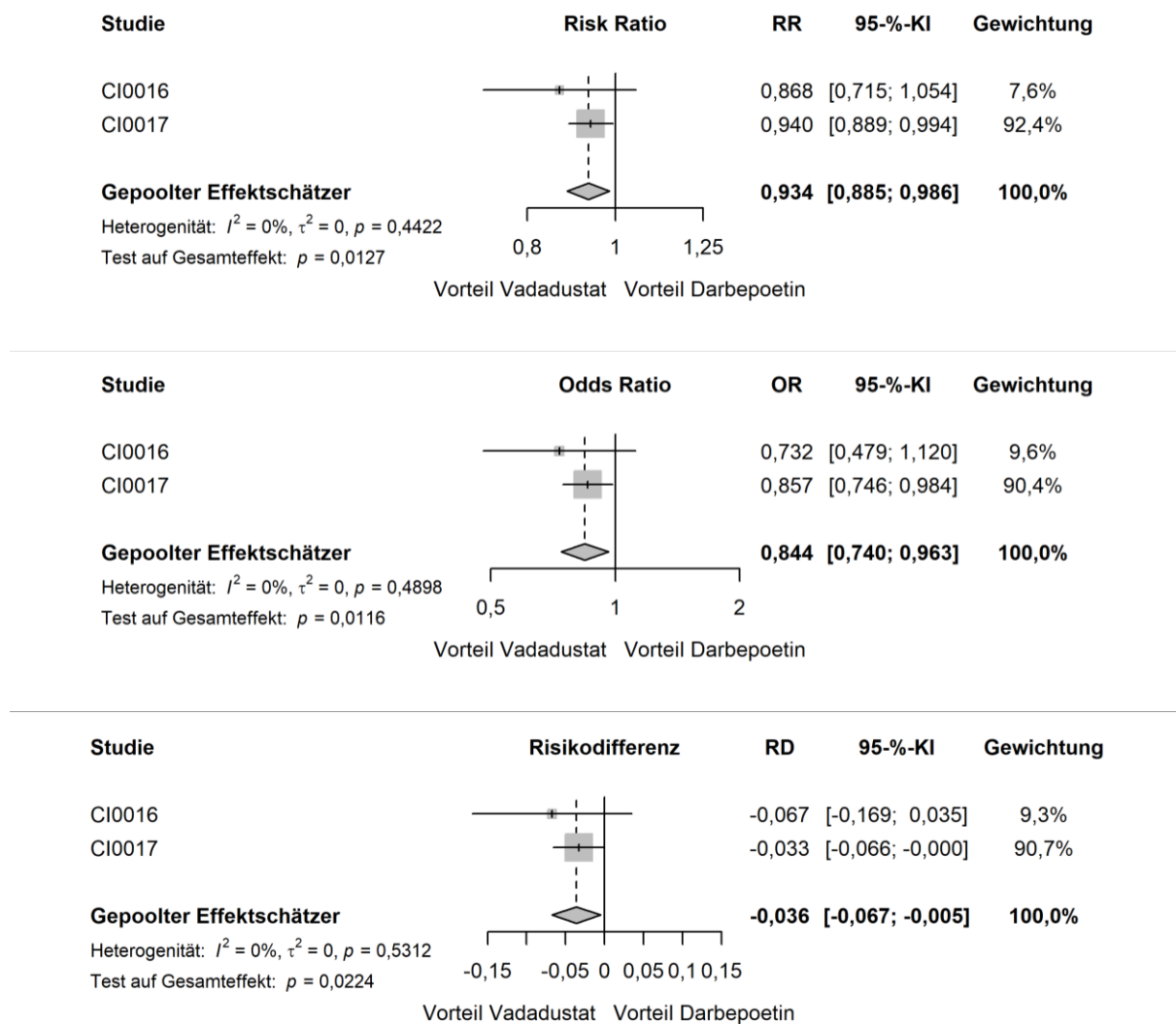


Abbildung 4-28: Forest Plots der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „SUE (Gesamtrate)“

Tabelle 4-59: Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „SUE (Gesamtrate)“

Meta-Analyse - SUE (Gesamtrate)						
Gesamtpopulation (Safety)						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
Vadadustat	1947	1062 (54,5)	0,93 [0,89; 0,99]	0,84 [0,74; 0,96]	-0,04 [-0,07; -0,01]	<b>0,0127</b>
Darbepoetin	1955	1137 (58,2)				

Meta-Analyse - SUE (Gesamtrate)						
Gesamtpopulation (Safety)						
Behandlung	N	n (%)	RR [95-%-KI]	OR [95-%-KI]	RD [95-%-KI]	p-Wert
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum RR, Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien CI-0016 und CI-0017 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Somit ist ebenfalls eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.

#### 4.3.1.3.1.3.2.2 SUE auf Ebene der SOC und PT

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „SUE“ auf Ebene der SOC und PT für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Nachstehend werden SUE auf Ebene der SOC und PT aufgeführt, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Behandlungsarm in den Studien CI-0016 und CI-0017 aufgetreten sind. Darüber hinaus werden SUE dargestellt, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind.

In der Studie CI-0016 zeigt sich ein signifikanter Unterschied beim PT „Überwässerung“ des SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ zugunsten von Darbepoetin (RR [95-%-KI]: 5,20 [1,15; 23,38],  $p = 0,0184$ ). Dabei gilt es jedoch zu beachten, dass das PT mit 5,6 % der Patienten im Vadadustat- und 1,1 % der Patienten im Darbepoetin-Arm auftrat. In der CI-0016 waren nur 10 bzw. 2 Patienten in den beiden Studienarmen betroffen (Tabelle 4-60). In der Studie CI-0017, welche eine etwa 10-fach größere Studienpopulation aufwies, war kein signifikanter Unterschied beim PT „Überwässerung“ zu beobachten (RR [95-%-KI]: 1,00 [0,76; 1,31],  $p = 1,000$ ) (Tabelle 4-61).

In der Studie CI-0017 zeigen sich signifikante Unterschiede zugunsten von Vadadustat im SOC „Herzerkrankungen“ (RR [95-%-KI]: 0,84 [0,73; 0,96],  $p = 0,0149$ ), SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ (RR [95-%-KI]: 0,66 [0,44; 0,98],  $p = 0,0488$ ) sowie im PT „Harnwegsinfektion“ innerhalb des SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (RR [95-%-KI]: 0,47 [0,25; 0,86],  $p = 0,0179$ ). Dabei traten SUE im SOC „Herzerkrankungen“ bei 16,7 % der Patienten im Vadadustat- und 20,0 % der Patienten im Darbepoetin-Arm ein. SUE im SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ traten bei 2,1 % bzw. 3,3 % und SUE im PT

„Harnwegsinfektion“ bei 0,8 % bzw. 1,8 % der Vadadustat bzw. Darbepoetin behandelten Patienten auf. Für das SOC „Erkrankungen der Niere und Harwege“ zeigt sich in der Studie CI-0017 ein signifikanter Unterschied zugunsten von Darbepoetin (RR [95%-KI]: 1,60 [1,02; 2,51],  $p = 0,0399$ ), wobei ein SUE im genannten SOC bei 2,7 % der Patienten im Vadadustat- und bei 1,7 % der Patienten im Darbepoetin auftrat (Tabelle 4-61).

Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt „SUE“ auf Ebene der SOC und PT aus der Studie CI-0016 für das zu bewertende Arzneimittel

<b>CI-0016 - SUE auf Ebene von SOC und PT</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95%-KI]</b>	<b>OR [95%-KI]</b>	<b>RD [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b>SOC: Herzerkrankungen</b>						
Vadadustat	179	23 (12,8)	0,96 [0,56; 1,62]	0,95 [0,52; 1,74]	-0,01 [-0,08; 0,06]	0,8783
Darbepoetin	186	25 (13,4)				
<b>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>						
Vadadustat	179	11 (6,2)	0,52 [0,26; 1,04]	0,49 [0,23; 1,04]	-0,06 [-0,12; 0,00]	0,0684
Darbepoetin	186	22 (11,8)				
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>						
Vadadustat	179	41 (22,9)	0,93 [0,64; 1,34]	0,90 [0,56; 1,46]	-0,02 [-0,11; 0,07]	0,7135
Darbepoetin	186	46 (24,7)				
<b>SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>						
Vadadustat	179	18 (10,1)	1,04 [0,56; 1,93]	1,04 [0,52; 2,08]	0,00 [-0,06; 0,06]	1,0000
Darbepoetin	186	18 (9,7)				
<b>SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>						
Vadadustat	179	14 (7,8)	1,32 [0,62; 2,84]	1,35 [0,60; 3,06]	0,02 [-0,03; 0,07]	0,5371
Darbepoetin	186	11 (5,9)				
<b>PT: Überwässerung</b>						
Vadadustat	179	10 (5,6)	5,20 [1,15; 23,38]	5,44 [1,18; 25,20]	0,05 [0,01; 0,08]	<b>0,0184</b>
Darbepoetin	186	2 (1,1)				

<b>CI-0016 - SUE auf Ebene von SOC und PT</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95%-KI]</b>	<b>OR [95%-KI]</b>	<b>RD [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b>SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>						
Vadadustat	179	15 (8,4)	1,56 [0,72; 3,38]	1,61 [0,70; 3,68]	0,03 [-0,02; 0,08]	0,3027
Darbepoetin	186	10 (5,4)				
<b>SOC: Gefäßerkrankungen</b>						
Vadadustat	179	16 (8,9)	0,92 [0,49; 1,75]	0,92 [0,45; 1,86]	-0,01 [-0,07; 0,05]	0,8583
Darbepoetin	186	18 (9,7)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Fisher-Test, unstratifizierte Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Vierfeldertafel, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt „SUE“ auf Ebene der SOC und PT aus der Studie CI-0017 für das zu bewertende Arzneimittel

<b>CI-0017 - SUE auf Ebene von SOC und PT</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95%-KI]</b>	<b>OR [95%-KI]</b>	<b>RD [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b>SOC: Herzerkrankungen</b>						
Vadadustat	1768	296 (16,7)	0,84 [0,73; 0,96]	0,81 [0,68; 0,96]	-0,03 [-0,06; -0,01]	<b>0,0149</b>
Darbepoetin	1769	353 (20,0)				
<b>PT: Akuter Myokardinfarkt</b>						
Vadadustat	1768	81 (4,6)	1,04 [0,77; 1,41]	1,04 [0,76; 1,43]	0,00 [-0,01; 0,02]	0,8083
Darbepoetin	1769	78 (4,4)				
<b>PT: Vorhofflimmern</b>						
Vadadustat	1768	44 (2,5)	1,19 [0,77; 1,83]	1,19 [0,77; 1,86]	0,00 [-0,01; 0,02]	0,4343
Darbepoetin	1769	37 (2,1)				

<b>CI-0017 - SUE auf Ebene von SOC und PT</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95%-KI]</b>	<b>OR [95%-KI]</b>	<b>RD [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b><i>PT: Herzstillstand</i></b>						
Vadadustat	1768	49 (2,8)	0,82 [0,56; 1,18]	0,81 [0,55; 1,19]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0,3306
Darbepoetin	1769	60 (3,4)				
<b><i>PT: Herzinsuffizienz akut</i></b>						
Vadadustat	1768	18 (1,0)	0,69 [0,38; 1,26]	0,69 [0,38; 1,26]	0,00 [-0,01; 0,00]	0,2882
Darbepoetin	1769	26 (1,5)				
<b><i>PT: Herzinsuffizienz dekompensiert</i></b>						
Vadadustat	1768	45 (2,5)	0,90 [0,61; 1,34]	0,90 [0,60; 1,35]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,6776
Darbepoetin	1769	50 (2,8)				
<b><i>PT: Herz- und Atemstillstand</i></b>						
Vadadustat	1768	28 (1,6)	1,08 [0,63; 1,83]	1,08 [0,63; 1,85]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,7861
Darbepoetin	1769	26 (1,5)				
<b><i>PT: Koronare Herzerkrankung</i></b>						
Vadadustat	1768	28 (1,6)	0,88 [0,53; 1,45]	0,87 [0,52; 1,46]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,6964
Darbepoetin	1769	32 (1,8)				
<b><i>PT: Akute Linksherzinsuffizienz</i></b>						
Vadadustat	1768	13 (0,7)	0,57 [0,29; 1,11]	0,56 [0,28; 1,11]	-0,01 [-0,01; 0,00]	0,1305
Darbepoetin	1769	23 (1,3)				
<b><i>SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierete Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</i></b>						
Vadadustat	1768	38 (2,1)	0,66 [0,44; 0,98]	0,65 [0,43; 0,98]	-0,01 [-0,02; 0,00]	<b>0,0488</b>
Darbepoetin	1769	58 (3,3)				
<b><i>SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i></b>						
Vadadustat	1768	70 (4,0)	0,99 [0,71; 1,36]	0,99 [0,70; 1,38]	0,00 [-0,01; 0,01]	1,0000
Darbepoetin	1769	71 (4,0)				



<b>CI-0017 - SUE auf Ebene von SOC und PT</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95%-KI]</b>	<b>OR [95%-KI]</b>	<b>RD [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b><i>PT: Anämie</i></b>						
Vadadustat	1768	35 (2,0)	0,95 [0,60; 1,50]	0,95 [0,59; 1,51]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,9053
Darbepoetin	1769	37 (2,1)				
<b><i>PT: Anämie durch Blutverlust</i></b>						
Vadadustat	1768	16 (0,9)	0,67 [0,36; 1,25]	0,66 [0,35; 1,25]	0,00 [-0,01; 0,00]	0,2655
Darbepoetin	1769	24 (1,4)				
<b><i>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i></b>						
Vadadustat	1768	187 (10,6)	1,03 [0,85; 1,25]	1,04 [0,84; 1,29]	0,00 [-0,02; 0,02]	0,7414
Darbepoetin	1769	181 (10,2)				
<b><i>PT: Gastrointestinalblutung</i></b>						
Vadadustat	1768	34 (1,9)	1,17 [0,72; 1,92]	1,18 [0,71; 1,94]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,5285
Darbepoetin	1769	29 (1,6)				
<b><i>SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i></b>						
Vadadustat	1768	119 (6,7)	1,16 [0,90; 1,49]	1,17 [0,89; 1,53]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,2683
Darbepoetin	1769	103 (5,8)				
<b><i>PT: Tod</i></b>						
Vadadustat	1768	24 (1,4)	1,72 [0,89; 3,30]	1,73 [0,89; 3,35]	0,01 [0,00; 0,01]	0,1062
Darbepoetin	1769	14 (0,8)				
<b><i>PT: Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs</i></b>						
Vadadustat	1768	34 (1,9)	1,55 [0,91; 2,63]	1,56 [0,91; 2,67]	0,01 [0,00; 0,02]	0,1083
Darbepoetin	1769	22 (1,2)				

<b>CI-0017 - SUE auf Ebene von SOC und PT</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95-%-KI]</b>	<b>OR [95-%-KI]</b>	<b>RD [95-%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b>SOC: Leber- und Gallenerkrankungen</b>						
Vadadustat	1768	30 (1,7)	0,86 [0,53; 1,39]	0,86 [0,52; 1,40]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,6169
Darbepoetin	1769	35 (2,0)				
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>						
Vadadustat	1768	491 (27,8)	0,98 [0,89; 1,09]	0,98 [0,84; 1,13]	0,00 [-0,03; 0,03]	0,7932
Darbepoetin	1769	499 (28,2)				
<b>PT: Harnwegsinfektion</b>						
Vadadustat	1768	15 (0,8)	0,47 [0,25; 0,86]	0,46 [0,25; 0,86]	-0,01 [-0,02; 0,00]	<b>0,0179</b>
Darbepoetin	1769	32 (1,8)				
<b>PT: Bronchitis</b>						
Vadadustat	1768	12 (0,7)	0,63 [0,31; 1,30]	0,63 [0,30; 1,30]	0,00 [-0,01; 0,00]	0,2789
Darbepoetin	1769	19 (1,1)				
<b>PT: Zellulitis</b>						
Vadadustat	1768	43 (2,4)	1,13 [0,74; 1,74]	1,14 [0,73; 1,77]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,5766
Darbepoetin	1769	38 (2,1)				
<b>PT: Infektion im Zusammenhang mit einem medizinischen Gerät</b>						
Vadadustat	1768	25 (1,4)	1,09 [0,62; 1,91]	1,09 [0,62; 1,93]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,7739
Darbepoetin	1769	23 (1,3)				
<b>PT: Gangrän</b>						
Vadadustat	1768	24 (1,4)	1,04 [0,59; 1,84]	1,04 [0,59; 1,86]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,8846
Darbepoetin	1769	23 (1,3)				

<b>CI-0017 - SUE auf Ebene von SOC und PT</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95%-KI]</b>	<b>OR [95%-KI]</b>	<b>RD [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b><i>PT: Grippe</i></b>						
Vadadustat	1768	20 (1,1)	1,33 [0,69; 2,60]	1,34 [0,68; 2,62]	0,00 [0,00; 0,01]	0,4026
Darbepoetin	1769	15 (0,8)				
<b><i>PT: Osteomyelitis</i></b>						
Vadadustat	1768	31 (1,8)	0,80 [0,50; 1,27]	0,79 [0,49; 1,27]	0,00 [-0,02; 0,01]	0,3982
Darbepoetin	1769	39 (2,2)				
<b><i>PT: Peritonitis</i></b>						
Vadadustat	1768	21 (1,2)	0,66 [0,38; 1,13]	0,65 [0,37; 1,14]	-0,01 [-0,02; 0,00]	0,1658
Darbepoetin	1769	32 (1,8)				
<b><i>PT: Pneumonie</i></b>						
Vadadustat	1768	140 (7,9)	1,18 [0,93; 1,49]	1,19 [0,93; 1,54]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,1759
Darbepoetin	1769	119 (6,7)				
<b><i>PT: Sepsis</i></b>						
Vadadustat	1768	76 (4,3)	0,86 [0,64; 1,17]	0,86 [0,63; 1,17]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0,3791
Darbepoetin	1769	88 (5,0)				
<b><i>PT: Septischer Schock</i></b>						
Vadadustat	1768	44 (2,5)	0,98 [0,65; 1,47]	0,98 [0,64; 1,49]	0,00 [-0,01; 0,01]	1,0000
Darbepoetin	1769	45 (2,5)				
<b><i>PT: Sepsis durch Staphylokokken</i></b>						
Vadadustat	1768	16 (0,9)	0,89 [0,46; 1,74]	0,89 [0,45; 1,75]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,8635
Darbepoetin	1769	18 (1,0)				

<b>CI-0017 - SUE auf Ebene von SOC und PT</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95-%-KI]</b>	<b>OR [95-%-KI]</b>	<b>RD [95-%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b><i>SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</i></b>						
Vadadustat	1768	232 (13,1)	0,97 [0,82; 1,14]	0,96 [0,79; 1,17]	0,00 [-0,03; 0,02]	0,7293
Darbepoetin	1769	240 (13,6)				
<b><i>PT: Thrombosierung einer arteriovenösen Fistel</i></b>						
Vadadustat	1768	56 (3,2)	1,47 [0,98; 2,21]	1,49 [0,98; 2,26]	0,01 [0,00; 0,02]	0,0607
Darbepoetin	1769	38 (2,1)				
<b><i>PT: Thrombosierung eines arteriovenösen Transplantats</i></b>						
Vadadustat	1768	22 (1,2)	1,10 [0,60; 2,01]	1,10 [0,60; 2,03]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,7594
Darbepoetin	1769	20 (1,1)				
<b><i>PT: Komplikation an der Stelle einer arteriovenösen Fistel</i></b>						
Vadadustat	1768	16 (0,9)	0,89 [0,46; 1,74]	0,89 [0,45; 1,75]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,8635
Darbepoetin	1769	18 (1,0)				
<b><i>PT: Sturz</i></b>						
Vadadustat	1768	17 (1,0)	0,94 [0,49; 1,83]	0,94 [0,49; 1,84]	0,00 [-0,01; 0,01]	1,0000
Darbepoetin	1769	18 (1,0)				
<b><i>SOC: Untersuchungen</i></b>						
Vadadustat	1768	40 (2,3)	1,48 [0,91; 2,40]	1,49 [0,91; 2,44]	0,01 [0,00; 0,02]	0,1108
Darbepoetin	1769	27 (1,5)				
<b><i>SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i></b>						
Vadadustat	1768	195 (11,0)	0,94 [0,78; 1,13]	0,93 [0,76; 1,14]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,5255
Darbepoetin	1769	208 (11,8)				

<b>CI-0017 - SUE auf Ebene von SOC und PT</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95-%-KI]</b>	<b>OR [95-%-KI]</b>	<b>RD [95-%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b><i>PT: Überwässerung</i></b>						
Vadadustat	1768	98 (5,5)	1,00 [0,76; 1,31]	1,00 [0,75; 1,33]	0,00 [-0,02; 0,02]	1,0000
Darbepoetin	1769	98 (5,5)				
<b><i>PT: Hyperkaliämie</i></b>						
Vadadustat	1768	55 (3,1)	0,72 [0,52; 1,02]	0,72 [0,50; 1,02]	-0,01 [-0,03; 0,00]	0,0746
Darbepoetin	1769	76 (4,3)				
<b><i>PT: Hypoglykämie</i></b>						
Vadadustat	1768	22 (1,2)	1,22 [0,66; 2,27]	1,23 [0,66; 2,29]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,5303
Darbepoetin	1769	18 (1,0)				
<b><i>SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i></b>						
Vadadustat	1768	47 (2,7)	0,87 [0,59; 1,28]	0,87 [0,58; 1,29]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,5449
Darbepoetin	1769	54 (3,1)				
<b><i>SOC: Erkrankungen des Nervensystems</i></b>						
Vadadustat	1768	140 (7,9)	0,89 [0,72; 1,11]	0,88 [0,70; 1,12]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,3320
Darbepoetin	1769	157 (8,9)				
<b><i>PT: Synkope</i></b>						
Vadadustat	1768	22 (1,2)	1,22 [0,66; 2,27]	1,23 [0,66; 2,29]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,5303
Darbepoetin	1769	18 (1,0)				
<b><i>PT: Metabolische Enzephalopathie</i></b>						
Vadadustat	1768	20 (1,1)	0,80 [0,45; 1,44]	0,80 [0,44; 1,44]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,5489
Darbepoetin	1769	25 (1,4)				
<b><i>SOC: Psychiatrische Erkrankungen</i></b>						
Vadadustat	1768	23 (1,3)	0,68 [0,40; 1,14]	0,67 [0,39; 1,15]	-0,01 [-0,01; 0,00]	0,1813
Darbepoetin	1769	34 (1,9)				

<b>CI-0017 - SUE auf Ebene von SOC und PT</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95-%-KI]</b>	<b>OR [95-%-KI]</b>	<b>RD [95-%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b><i>PT: Gemütszustand verändert</i></b>						
Vadadustat	1768	11 (0,6)	0,48 [0,23; 0,98]	0,48 [0,23; 0,98]	-0,01 [-0,01; 0,00]	0,0564
Darbepoetin	1769	23 (1,3)				
<b><i>SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i></b>						
Vadadustat	1768	48 (2,7)	1,60 [1,02; 2,51]	1,62 [1,02; 2,57]	0,01 [0,00; 0,02]	<b>0,0399</b>
Darbepoetin	1769	30 (1,7)				
<b><i>SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i></b>						
Vadadustat	1768	179 (10,1)	0,94 [0,77; 1,14]	0,93 [0,75; 1,15]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,5457
Darbepoetin	1769	191 (10,8)				
<b><i>PT: Akutes Lungenödem</i></b>						
Vadadustat	1768	19 (1,1)	1,46 [0,72; 2,95]	1,47 [0,72; 2,98]	0,00 [0,00; 0,01]	0,2939
Darbepoetin	1769	13 (0,7)				
<b><i>PT: Respiratorische Insuffizienz</i></b>						
Vadadustat	1768	27 (1,5)	0,64 [0,40; 1,04]	0,64 [0,39; 1,04]	-0,01 [-0,02; 0,00]	0,0880
Darbepoetin	1769	42 (2,4)				
<b><i>PT: Akute respiratorische Insuffizienz</i></b>						
Vadadustat	1768	44 (2,5)	0,88 [0,59; 1,31]	0,88 [0,58; 1,32]	0,00 [-0,02; 0,01]	0,6014
Darbepoetin	1769	50 (2,8)				
<b><i>PT: Dyspnoe</i></b>						
Vadadustat	1768	19 (1,1)	2,11 [0,96; 4,66]	2,12 [0,96; 4,71]	0,01 [0,00; 0,01]	0,0604
Darbepoetin	1769	9 (0,5)				

<b>CI-0017 - SUE auf Ebene von SOC und PT</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95-%-KI]</b>	<b>OR [95-%-KI]</b>	<b>RD [95-%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b><i>PT: Pleuraerguss</i></b>						
Vadadustat	1768	26 (1,5)	1,00 [0,58; 1,72]	1,00 [0,58; 1,73]	0,00 [-0,01; 0,01]	1,0000
Darbepoetin	1769	26 (1,5)				
<b><i>PT: Lungenödem</i></b>						
Vadadustat	1768	26 (1,5)	0,79 [0,47; 1,31]	0,79 [0,47; 1,32]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,4311
Darbepoetin	1769	33 (1,9)				
<b><i>SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i></b>						
Vadadustat	1768	20 (1,1)	0,57 [0,33; 0,99]	0,57 [0,33; 0,99]	-0,01 [-0,02; 0,00]	0,0561
Darbepoetin	1769	35 (2,0)				
<b><i>SOC: Gefäßerkrankungen</i></b>						
Vadadustat	1768	178 (10,1)	1,00 [0,82; 1,22]	1,00 [0,80; 1,25]	0,00 [-0,02; 0,02]	1,0000
Darbepoetin	1769	178 (10,1)				
<b><i>PT: Hypertonie</i></b>						
Vadadustat	1768	20 (1,1)	0,91 [0,50; 1,66]	0,91 [0,49; 1,67]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,8769
Darbepoetin	1769	22 (1,2)				
<b><i>PT: Hypertensive Dringlichkeit</i></b>						
Vadadustat	1768	19 (1,1)	0,76 [0,42; 1,38]	0,76 [0,42; 1,38]	0,00 [-0,01; 0,00]	0,4485
Darbepoetin	1769	25 (1,4)				
<b><i>PT: Hypotonie</i></b>						
Vadadustat	1768	29 (1,6)	0,97 [0,58; 1,60]	0,97 [0,58; 1,62]	0,00 [-0,01; 0,01]	1,0000
Darbepoetin	1769	30 (1,7)				

CI-0017 - SUE auf Ebene von SOC und PT						
Gesamtpopulation ( <i>Safety</i> )						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
<i>PT: Hypertensiver Notfall</i>						
Vadadustat	1768	16 (0,9)	0,89 [0,46; 1,74]	0,89 [0,45; 1,75]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,8635
Darbepoetin	1769	18 (1,0)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Fisher-Test, unstratifizierte Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Vierfeldertafel, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

### Meta-Analyse

Da die Studien CI-0016 und CI-0017 die gleiche Fragestellung adressieren und eine ausreichende methodische und medizinische Vergleichbarkeit aufweisen, ist im Folgenden eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse des Endpunktes „SUE“ auf Ebene der SOC und PT dargestellt. Detaillierte Angaben zur Methodik der durchgeführten Meta-Analyse sind unter Abschnitt 4.2.5.3 angegeben.

Die Beurteilung der Heterogenität erfolgte anhand der Berechnung des Cochrans Q, I<sup>2</sup> und der Between-Study-Varianz. Da sich anhand der Heterogenitätstests keine Heterogenität für die betrachteten Effektschätzer zeigte (I<sup>2</sup> = 0 %,  $\tau^2$  = 0 %, p > 0,05), ist die nachfolgende meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse sachgerecht (Abbildung 4-29 bis Abbildung 4-32).

In Tabelle 4-62 werden SUE auf Ebene der SOC und PT aufgeführt, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Behandlungsarm bei der meta-analytischen Zusammenfassung der Studien CI-0016 und CI-0017 aufgetreten sind. Darüber hinaus werden SUE dargestellt, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind.

Alle meta-analytisch zusammengefassten SUE auf Ebene der SOC und PT, für die sich ein signifikanter Behandlungsunterschied zeigt, wiesen einen Vorteil für Vadadustat gegenüber Darbepoetin auf. So wurden die Ergebnisse der Studie CI-0017 im Hinblick auf den



signifikanten Vorteil von Vadadustat für das SOC „Herzerkrankungen“ das SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“, sowie der PT „Gemütszustand verändert“ im SOC „Psychiatrische Erkrankungen“ bestätigt. In der meta-analytischen Auswertung traten SUE im SOC „Herzerkrankungen“ bei 16,4 % der mit Vadadustat und bei 19,3 % der mit Darbepoetin behandelten Patienten auf (RR [95%-KI]: 0,85 [0,74; 0,97],  $p = 0,0154$ ). Von SUE im SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ waren 2,1 % der Patienten im Vadadustat- und 3,2 % der Patienten im Darbepoetin-Arm betroffen (RR [95%-KI]: 0,65 [0,44; 0,96],  $p = 0,0299$ ). SUE im PT „Harnwegsinfektion“ im SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ traten bei 0,9 % der Vadadustat und bei 1,7 % der Darbepoetin behandelten Patienten auf (RR [95%-KI]: 0,51 [0,28; 0,93],  $p = 0,0271$ ).

Neben den bereits aus der Einzelstudie CI-0017 bekannten Vorteilen für Vadadustat zeigt sich bei der meta-analytischen Auswertung der beiden Einzelstudien ein signifikanter Vorteil für Vadadustat bei dem PT „Gemütszustand verändert“ im SOC „Psychiatrische Erkrankungen“ (RR [95%-KI]: 0,46 [0,23; 0,92],  $p = 0,0279$ ). Dabei traten SUE mit dem genannten PT bei 0,6 % der Patienten im Vadadustat-Arm bzw. bei 1,3 % der Patienten im Darbepoetin-Arm auf.

In den beiden Einzelstudien vereinzelt aufgetretene signifikante Unterschiede zugunsten von Darbepoetin wurden im Rahmen der Meta-Analyse nicht bestätigt.

Insgesamt betrachtet unterstreichen die in diesem Abschnitt beschriebenen Vorteile von Vadadustat in Bezug auf SUE auf Ebene der SOC und PT den in Abschnitt 4.3.1.3.1.3.2.1 beschriebenen signifikanten Vorteil von Vadadustat gegenüber Darbepoetin im Hinblick auf das Auftreten von SUE.

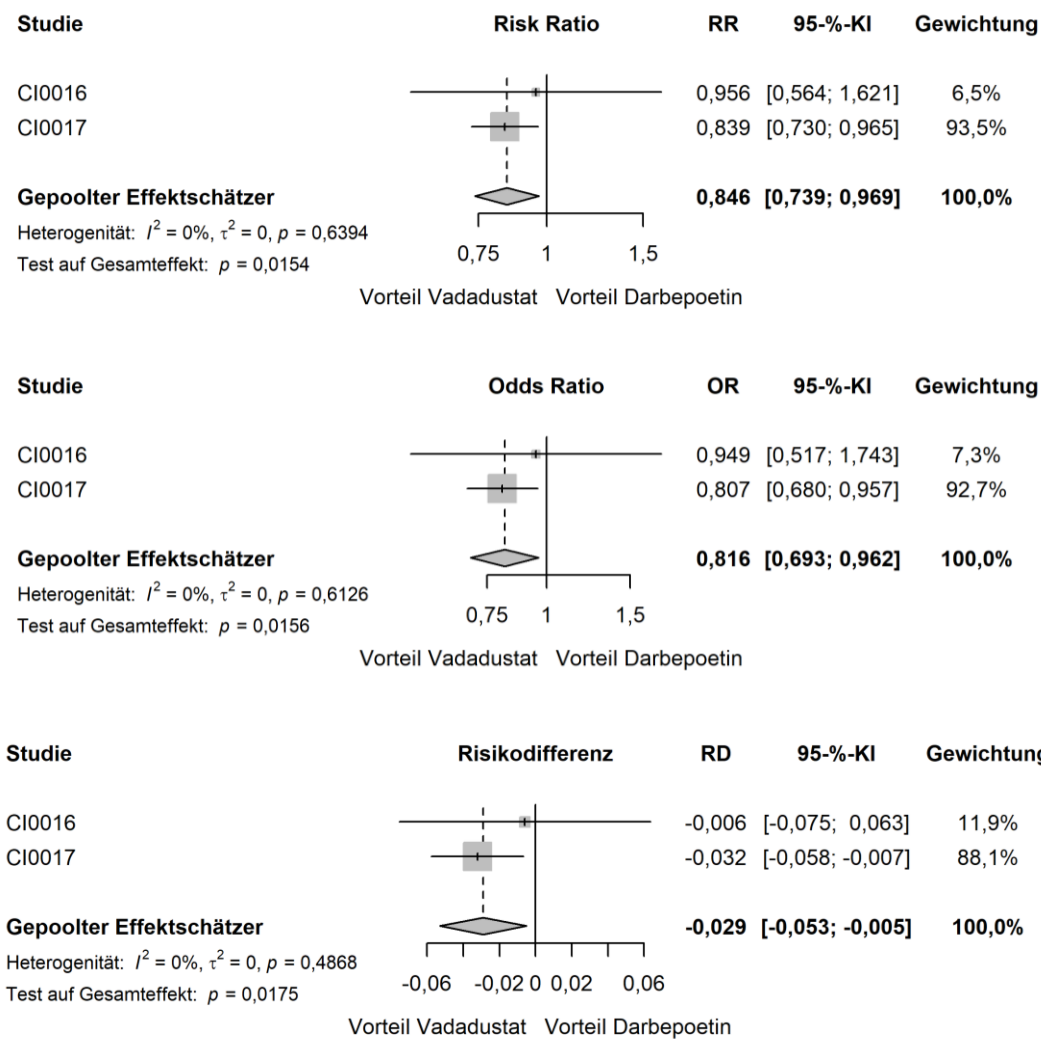
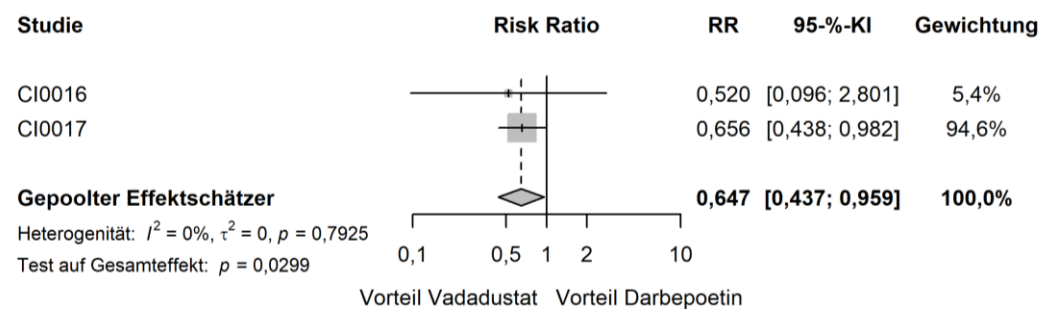


Abbildung 4-29: Forest Plots der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für SUE – SOC: Herzerkrankungen



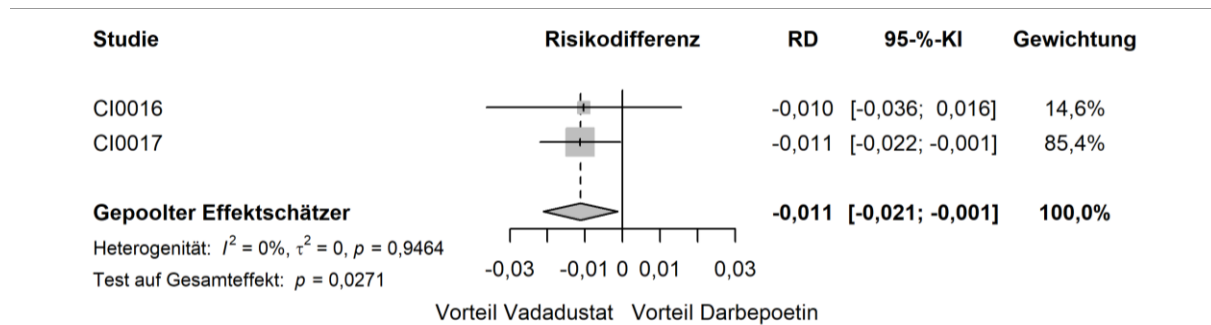
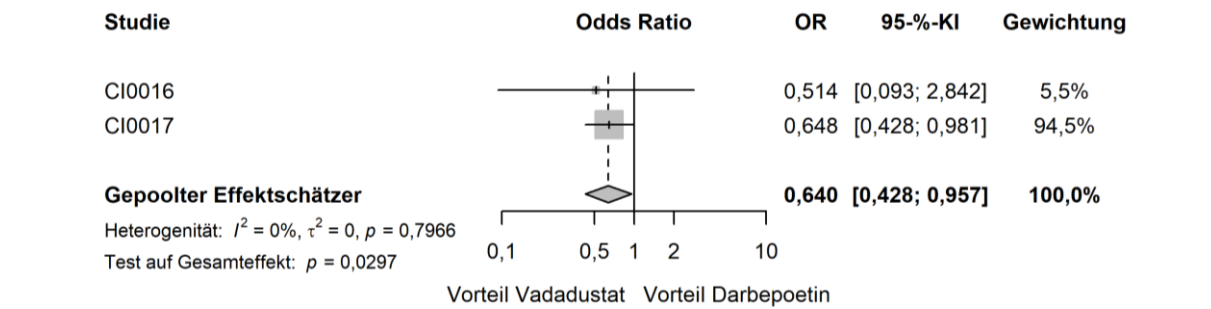
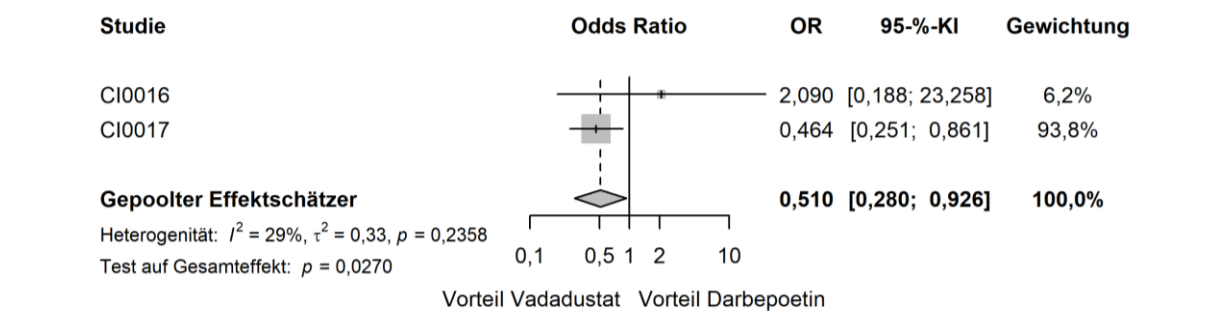
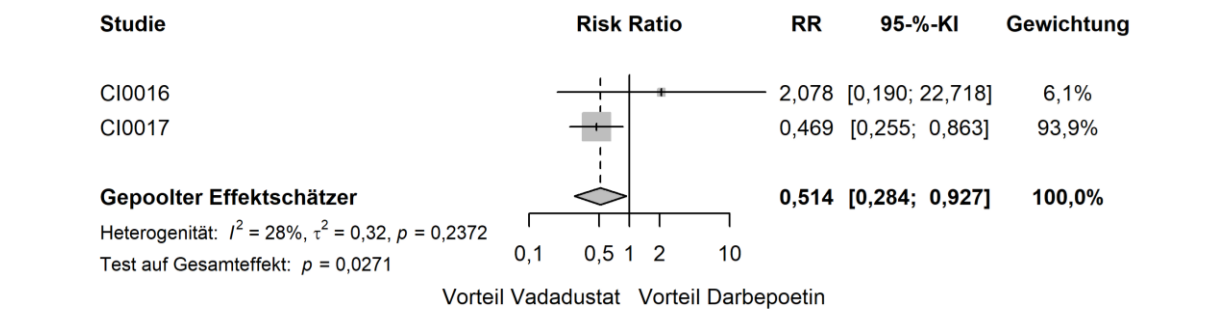


Abbildung 4-30: Forest Plots der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für SUE – SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)



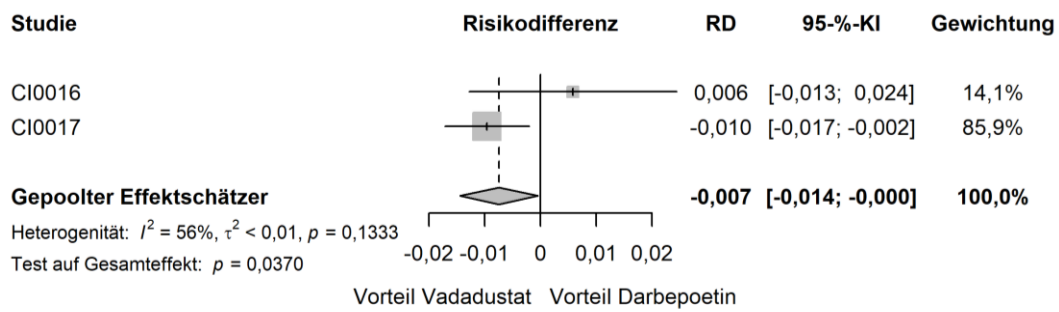


Abbildung 4-31: Forest Plots der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für SUE – PT: Harnwegsinfektion

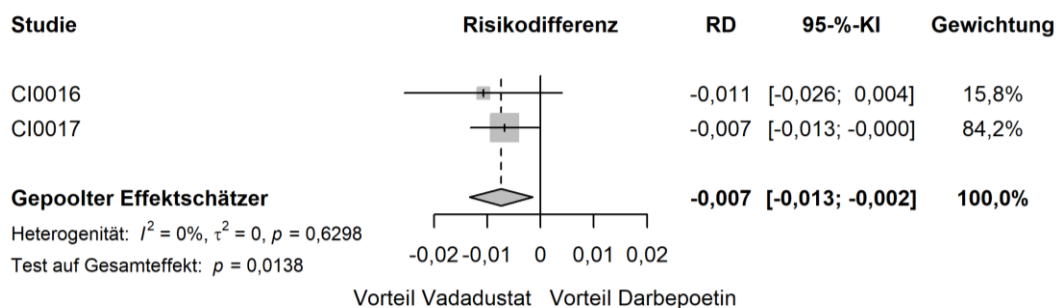
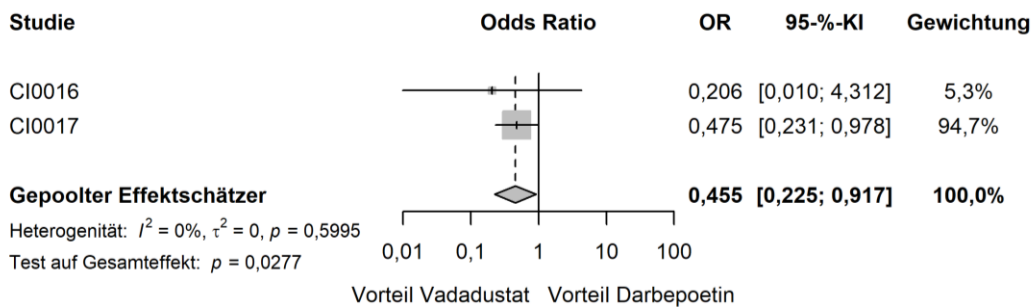
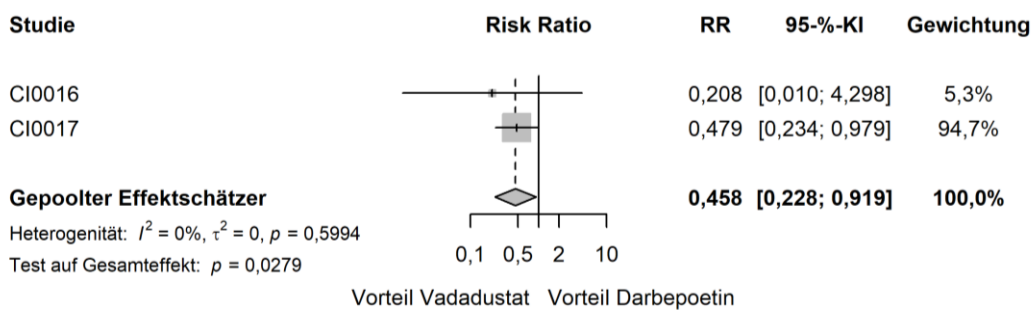


Abbildung 4-32: Forest Plots der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für SUE – PT: Gemütszustand verändert

Tabelle 4-62: Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „SUE“ auf Ebene der SOC und PT

<b>Meta-Analyse - SUE auf Ebene von SOC und PT</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95%-KI]</b>	<b>OR [95%-KI]</b>	<b>RD [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b><i>SOC: Herzerkrankungen</i></b>						
Vadadustat	1947	319 (16,4)	0,85 [0,74; 0,97]	0,82 [0,69; 0,96]	-0,03 [-0,05; -0,01]	<b>0,0154</b>
Darbepoetin	1955	378 (19,3)				
<b><i>PT: Akuter Myokardinfarkt</i></b>						
Vadadustat	1947	84 (4,3)	1,03 [0,76; 1,38]	1,03 [0,75; 1,40]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,8604
Darbepoetin	1955	82 (4,2)				
<b><i>PT: Vorhofflimmern</i></b>						
Vadadustat	1947	47 (2,4)	1,15 [0,76; 1,74]	1,15 [0,76; 1,77]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,5063
Darbepoetin	1955	41 (2,1)				
<b><i>PT: Herzstillstand</i></b>						
Vadadustat	1947	51 (2,6)	0,81 [0,56; 1,17]	0,81 [0,55; 1,17]	-0,01 [-0,02; 0,00]	0,2604
Darbepoetin	1955	63 (3,2)				
<b><i>PT: Herzinsuffizienz akut</i></b>						
Vadadustat	1947	18 (0,9)	0,68 [0,38; 1,22]	0,67 [0,37; 1,22]	0,00 [-0,01; 0,00]	0,1923
Darbepoetin	1955	27 (1,4)				
<b><i>PT: Herzinsuffizienz dekompensiert</i></b>						
Vadadustat	1947	48 (2,5)	0,89 [0,61; 1,31]	0,89 [0,60; 1,32]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,5588
Darbepoetin	1955	54 (2,8)				
<b><i>PT: Herz- und Atemstillstand</i></b>						
Vadadustat	1947	29 (1,5)	1,11 [0,66; 1,87]	1,11 [0,65; 1,89]	0,00 [0,00; 0,01]	0,6990
Darbepoetin	1955	26 (1,3)				

<b>Meta-Analyse - SUE auf Ebene von SOC und PT</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95-%-KI]</b>	<b>OR [95-%-KI]</b>	<b>RD [95-%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b><i>PT: Koronare Herzerkrankung</i></b>						
Vadadustat	1947	32 (1,6)	0,89 [0,56; 1,43]	0,89 [0,55; 1,44]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,6401
Darbepoetin	1955	36 (1,8)				
<b><i>SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</i></b>						
Vadadustat	1947	40 (2,1)	0,65 [0,44; 0,96]	0,64 [0,43; 0,96]	-0,01 [-0,02; 0,00]	<b>0,0299</b>
Darbepoetin	1955	62 (3,2)				
<b><i>SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i></b>						
Vadadustat	1947	73 (3,8)	0,96 [0,70; 1,32]	0,96 [0,69; 1,34]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,8212
Darbepoetin	1955	76 (3,9)				
<b><i>PT: Anämie</i></b>						
Vadadustat	1947	37 (1,9)	0,95 [0,61; 1,48]	0,95 [0,60; 1,50]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,8254
Darbepoetin	1955	39 (2,0)				
<b><i>PT: Anämie durch Blutverlust</i></b>						
Vadadustat	1947	16 (0,8)	0,64 [0,34; 1,18]	0,63 [0,34; 1,18]	-0,01 [-0,01; 0,00]	0,1494
Darbepoetin	1955	26 (1,3)				
<b><i>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i></b>						
Vadadustat	1947	198 (10,2)	0,98 [0,82; 1,19]	0,98 [0,80; 1,21]	0,00 [-0,02; 0,02]	0,8629
Darbepoetin	1955	203 (10,4)				
<b><i>PT: Gastrointestinalblutung</i></b>						
Vadadustat	1947	35 (1,8)	1,14 [0,70; 1,84]	1,14 [0,70; 1,86]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,6057
Darbepoetin	1955	31 (1,6)				
<b><i>SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i></b>						
Vadadustat	1947	127 (6,5)	1,16 [0,90; 1,48]	1,17 [0,90; 1,52]	0,01 [-0,01; 0,02]	0,2453
Darbepoetin	1955	110 (5,6)				

<b>Meta-Analyse - SUE auf Ebene von SOC und PT</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95-%-KI]</b>	<b>OR [95-%-KI]</b>	<b>RD [95-%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b><i>PT: Tod</i></b>						
Vadadustat	1947	25 (1,3)	1,67 [0,88; 3,16]	1,68 [0,88; 3,20]	0,00 [0,00; 0,01]	0,1152
Darbepoetin	1955	15 (0,8)				
<b><i>PT: Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs</i></b>						
Vadadustat	1947	37 (1,9)	1,49 [0,90; 2,46]	1,49 [0,90; 2,50]	0,01 [0,00; 0,01]	0,1243
Darbepoetin	1955	25 (1,3)				
<b><i>SOC: Leber- und Gallenerkrankungen</i></b>						
Vadadustat	1947	32 (1,6)	0,83 [0,52; 1,31]	0,82 [0,51; 1,32]	0,00 [-0,01; 0,00]	0,4186
Darbepoetin	1955	39 (2,0)				
<b><i>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i></b>						
Vadadustat	1947	532 (27,3)	0,98 [0,89; 1,08]	0,97 [0,84; 1,12]	-0,01 [-0,03; 0,02]	0,6958
Darbepoetin	1955	545 (27,9)				
<b><i>PT: Harnwegsinfektion</i></b>						
Vadadustat	1947	17 (0,9)	0,51 [0,28; 0,93]	0,51 [0,28; 0,93]	-0,01 [-0,01; 0,00]	<b>0,0271</b>
Darbepoetin	1955	33 (1,7)				
<b><i>PT: Bronchitis</i></b>						
Vadadustat	1947	13 (0,7)	0,65 [0,33; 1,31]	0,65 [0,32; 1,31]	0,00 [-0,01; 0,00]	0,2291
Darbepoetin	1955	20 (1,0)				
<b><i>PT: Zellulitis</i></b>						
Vadadustat	1947	47 (2,4)	1,18 [0,77; 1,79]	1,18 [0,77; 1,81]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,4487
Darbepoetin	1955	40 (2,1)				

<b>Meta-Analyse - SUE auf Ebene von SOC und PT</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95-%-KI]</b>	<b>OR [95-%-KI]</b>	<b>RD [95-%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b><i>PT: Infektion im Zusammenhang mit einem medizinischen Gerät</i></b>						
Vadadustat	1947	28 (1,4)	1,16 [0,67; 2,00]	1,16 [0,67; 2,02]	0,00 [0,00; 0,01]	0,6008
Darbepoetin	1955	24 (1,2)				
<b><i>PT: Gangrän</i></b>						
Vadadustat	1947	27 (1,4)	1,04 [0,61; 1,78]	1,04 [0,61; 1,80]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,8760
Darbepoetin	1955	26 (1,3)				
<b><i>PT: Grippe</i></b>						
Vadadustat	1947	21 (1,1)	1,38 [0,72; 2,65]	1,39 [0,72; 2,68]	0,00 [0,00; 0,01]	0,3308
Darbepoetin	1955	15 (0,8)				
<b><i>PT: Osteomyelitis</i></b>						
Vadadustat	1947	35 (1,8)	0,82 [0,53; 1,27]	0,81 [0,52; 1,28]	0,00 [-0,01; 0,00]	0,3723
Darbepoetin	1955	43 (2,2)				
<b><i>PT: Peritonitis</i></b>						
Vadadustat	1947	24 (1,2)	0,69 [0,41; 1,16]	0,69 [0,41; 1,16]	-0,01 [-0,01; 0,00]	0,1582
Darbepoetin	1955	35 (1,8)				
<b><i>PT: Pneumonie</i></b>						
Vadadustat	1947	148 (7,6)	1,18 [0,94; 1,48]	1,19 [0,93; 1,53]	0,01 [0,00; 0,03]	0,1615
Darbepoetin	1955	126 (6,4)				
<b><i>PT: Sepsis</i></b>						
Vadadustat	1947	79 (4,1)	0,84 [0,63; 1,13]	0,84 [0,62; 1,14]	-0,01 [-0,02; 0,00]	0,2573
Darbepoetin	1955	94 (4,8)				
<b><i>PT: Septischer Schock</i></b>						
Vadadustat	1947	45 (2,3)	0,95 [0,63; 1,42]	0,94 [0,62; 1,43]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,7886
Darbepoetin	1955	48 (2,5)				



<b>Meta-Analyse - SUE auf Ebene von SOC und PT</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95-%-KI]</b>	<b>OR [95-%-KI]</b>	<b>RD [95-%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b><i>PT: Sepsis durch Staphylokokken</i></b>						
Vadadustat	1947	20 (1,0)	1,00 [0,54; 1,86]	1,00 [0,53; 1,87]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,9968
Darbepoetin	1955	20 (1,0)				
<b><i>SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</i></b>						
Vadadustat	1947	250 (12,8)	0,97 [0,83; 1,14]	0,97 [0,80; 1,17]	0,00 [-0,02; 0,02]	0,7310
Darbepoetin	1955	258 (13,2)				
<b><i>PT: Thrombosierung einer arteriovenösen Fistel</i></b>						
Vadadustat	1947	59 (3,0)	1,36 [0,92; 2,00]	1,37 [0,92; 2,04]	0,01 [0,00; 0,02]	0,1265
Darbepoetin	1955	44 (2,2)				
<b><i>PT: Thrombosierung eines arteriovenösen Transplantats</i></b>						
Vadadustat	1947	22 (1,1)	1,06 [0,59; 1,91]	1,06 [0,58; 1,93]	0,00 [-0,01; 0,00]	0,8522
Darbepoetin	1955	21 (1,1)				
<b><i>SOC: Untersuchungen</i></b>						
Vadadustat	1947	45 (2,3)	1,41 [0,90; 2,22]	1,42 [0,90; 2,25]	0,01 [0,00; 0,02]	0,1322
Darbepoetin	1955	32 (1,6)				
<b><i>SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i></b>						
Vadadustat	1947	209 (10,7)	0,96 [0,80; 1,14]	0,95 [0,78; 1,16]	0,00 [-0,02; 0,02]	0,6211
Darbepoetin	1955	219 (11,2)				
<b><i>PT: Überwässerung</i></b>						
Vadadustat	1947	108 (5,5)	1,05 [0,81; 1,38]	1,06 [0,80; 1,41]	0,01 [-0,01; 0,02]	0,6993
Darbepoetin	1955	100 (5,1)				

<b>Meta-Analyse - SUE auf Ebene von SOC und PT</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95-%-KI]</b>	<b>OR [95-%-KI]</b>	<b>RD [95-%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b><i>PT: Hyperkaliämie</i></b>						
Vadadustat	1947	60 (3,1)	0,75 [0,54; 1,05]	0,74 [0,53; 1,05]	-0,01 [-0,02; 0,00]	0,0898
Darbepoetin	1955	80 (4,1)				
<b><i>PT: Hypokaliämie</i></b>						
Vadadustat	1947	23 (1,2)	1,16 [0,64; 2,11]	1,16 [0,63; 2,13]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,6299
Darbepoetin	1955	20 (1,0)				
<b><i>SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i></b>						
Vadadustat	1947	49 (2,5)	0,88 [0,60; 1,28]	0,87 [0,59; 1,29]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,4950
Darbepoetin	1955	56 (2,9)				
<b><i>SOC: Erkrankungen des Nervensystems</i></b>						
Vadadustat	1947	148 (7,6)	0,89 [0,72; 1,11]	0,89 [0,70; 1,12]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,3002
Darbepoetin	1955	166 (8,5)				
<b><i>PT: Synkope</i></b>						
Vadadustat	1947	23 (1,2)	1,21 [0,66; 2,22]	1,22 [0,66; 2,24]	0,00 [0,00; 0,01]	0,5305
Darbepoetin	1955	19 (1,0)				
<b><i>SOC: Psychiatrische Erkrankungen</i></b>						
Vadadustat	1947	23 (1,2)	0,64 [0,38; 1,07]	0,64 [0,38; 1,07]	-0,01 [-0,02; 0,00]	0,0908
Darbepoetin	1955	38 (1,9)				
<b><i>PT: Gemütszustand verändert</i></b>						
Vadadustat	1947	11 (0,6)	0,46 [0,23; 0,92]	0,45 [0,23; 0,92]	-0,01 [-0,01; 0,00]	<b>0,0279</b>
Darbepoetin	1955	25 (1,3)				
<b><i>SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i></b>						
Vadadustat	1947	50 (2,6)	1,52 [0,98; 2,36]	1,54 [0,98; 2,40]	0,01 [0,00; 0,02]	0,0600
Darbepoetin	1955	33 (1,7)				

<b>Meta-Analyse - SUE auf Ebene von SOC und PT</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95-%-KI]</b>	<b>OR [95-%-KI]</b>	<b>RD [95-%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b><i>SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i></b>						
Vadadustat	1947	194 (10,0)	0,97 [0,80; 1,16]	0,96 [0,78; 1,19]	0,00 [-0,02; 0,02]	0,7176
Darbepoetin	1955	201 (10,3)				
<b><i>PT: Akutes Lungenödem</i></b>						
Vadadustat	1947	21 (1,1)	1,32 [0,69; 2,54]	1,33 [0,69; 2,56]	0,00 [0,00; 0,01]	0,4023
Darbepoetin	1955	16 (0,8)				
<b><i>PT: Akute respiratorische Insuffizienz</i></b>						
Vadadustat	1947	49 (2,5)	0,91 [0,62; 1,33]	0,91 [0,61; 1,34]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,6310
Darbepoetin	1955	54 (2,8)				
<b><i>PT: Dyspnoe</i></b>						
Vadadustat	1947	20 (1,0)	2,00 [0,94; 4,28]	2,01 [0,94; 4,33]	0,00 [0,00; 0,01]	0,0734
Darbepoetin	1955	10 (0,5)				
<b><i>PT: Pleuraerguss</i></b>						
Vadadustat	1947	27 (1,4)	1,03 [0,61; 1,76]	1,03 [0,60; 1,77]	0,00 [0,00; 0,01]	0,9059
Darbepoetin	1955	26 (1,3)				
<b><i>PT: Lungenödem</i></b>						
Vadadustat	1947	30 (1,5)	0,86 [0,52; 1,39]	0,85 [0,52; 1,40]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,5294
Darbepoetin	1955	35 (1,8)				
<b><i>SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i></b>						
Vadadustat	1947	22 (1,1)	0,60 [0,35; 1,01]	0,59 [0,35; 1,01]	-0,01 [-0,01; 0,00]	0,0543
Darbepoetin	1955	37 (1,9)				

<b>Meta-Analyse - SUE auf Ebene von SOC und PT</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95-%-KI]</b>	<b>OR [95-%-KI]</b>	<b>RD [95-%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b><i>SOC: Gefäßerkrankungen</i></b>						
Vadadustat	1947	194 (10,0)	0,99 [0,82; 1,20]	0,99 [0,81; 1,22]	0,00 [-0,02; 0,02]	0,9475
Darbepoetin	1955	196 (10,0)				
<b><i>PT: Hypertonie</i></b>						
Vadadustat	1947	22 (1,1)	0,88 [0,50; 1,56]	0,88 [0,50; 1,57]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,6730
Darbepoetin	1955	25 (1,3)				
<b><i>PT: Hypertensive Dringlichkeit</i></b>						
Vadadustat	1947	26 (1,3)	0,92 [0,54; 1,58]	0,92 [0,53; 1,59]	0,00 [-0,01; 0,00]	0,7632
Darbepoetin	1955	28 (1,4)				
<b><i>PT: Hypotonie</i></b>						
Vadadustat	1947	31 (1,6)	1,01 [0,61; 1,67]	1,01 [0,61; 1,68]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,9615
Darbepoetin	1955	30 (1,5)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum RR, Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien CI-0016 und CI-0017 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Somit ist ebenfalls eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.

### 4.3.1.3.1.3.3 Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE

Tabelle 4-63: Operationalisierung des Endpunkts „Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE“

Studie	Operationalisierung
CI-0016 / CI-0017	<p>Dauerhafte Abbrüche der Studienmedikation wurden einschließlich der jeweiligen Gründe im Rahmen der Sicherheitsüberwachung erfasst.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkt:</b></p> <p>Im Allgemeinen wurden alle Sicherheitsendpunkte ab der Randomisierung bis 4 Wochen nach dem Ende des Behandlungszeitraums erhoben. Da ein Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE ausschließlich während des Zeitraums der Einnahme eines Studienmedikamentes möglich ist, erfolgte die Erhebung dieses Sicherheitsendpunktes im Zeitraum ab der Randomisierung bis zum Ende der Behandlung.</p> <p><b>Analysepopulation:</b></p> <p>Für alle Sicherheitsanalysen wurde die <i>Safety</i>-Population herangezogen, welche aus allen Patienten in der randomisierten Population bestand, die mindestens eine Dosis des Studienmedikamentes erhalten haben. Die Analysen dieser Population basierten auf der tatsächlich erhaltenen Behandlung.</p> <p><b>Darstellung der Ergebnisse im Dossier:</b></p> <p>In Abschnitt 4.3.1.3.1.3.3.1 sind die Gesamtraten der Abbrüche der Studienmedikation dargestellt, in Abschnitt 4.3.1.3.1.3.3.2 die Abbrüche der Studienmedikation aufgrund von UE auf Ebene der SOC und PT.</p>

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

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

Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CI-0016	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
CI-0017	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien CI-0016 und CI-0017 handelt es sich um offene, sponsorverblindete Phase-III-Studien. Die Patienten und die behandelnden Prüfarzte waren in Bezug auf die Behandlungszuteilung unverblindet. Die Wahrnehmung von UE und die Entscheidung über einen Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE kann durch das Wissen des Patienten und des Prüfarztes über die Behandlungszuteilung beeinflusst worden sein. Darüber hinaus könnte die Verzerrung weiterhin dadurch verstärkt, dass mehr als ein Viertel der Patienten im Darbepoetin-Arm bereits vor Studienbeginn Darbepoetin erhielt. Somit war ein nicht unerheblicher Teil der Patienten bereits mit der Darbepoetin-Behandlung vertraut und tolerierte diese, wodurch die Wahrscheinlichkeit des Abbruchs der Studienmedikation bei diesen Patienten potenziell geringer war. Infolgedessen wird das Verzerrungspotenzial für Abbrüche der Studienmedikation aufgrund von UE basierend auf dem offenen Studiendesign als hoch eingestuft.

#### 4.3.1.3.1.3.1 Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE (Gesamtrate)

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE (Gesamtrate)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Im Folgenden werden die Ergebnisse der beiden Studien CI-0016 und CI-0017 in Bezug auf die Gesamtraten der Abbrüche der Studienmedikation aufgrund von UE dargestellt.

In der Studie CI-0016 brachen 2,8 % der Patienten im Vadadustat-Arm und 1,1 % der Darbepoetin-Arm die Studienmedikation aufgrund von UE ab (Tabelle 4-65). Dabei zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt (RR [95%-KI]: 2,60 [0,50; 13,60],  $p = 0,2422$ ).

In der Studie CI-0017 brachen 5,2 % der Patienten im Vadadustat-Arm und 1,1 % der Patienten im Darbepoetin-Arm die Studienmedikation aufgrund von UE ab (Tabelle 4-66). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist dabei signifikant nachteilig für Vadadustat (RR [95%-KI]: 4,50 [2,79; 7,26],  $p < 0,0001$ ).

Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE (Gesamtrate)“ aus der Studie CI-0016 für das zu bewertende Arzneimittel

CI-0016 - Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE						
Gesamtpopulation (Safety)						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
Vadadustat	179	5 (2,8)	2,60 [0,50; 13,60]	2,65 [0,50; 13,90]	0,02 [-0,02; 0,05]	0,2422
Darbepoetin	186	2 (1,1)				

*Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR und OR und unstratifizierte Berechnung von RD, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.*

CI-0016 - Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE						
Gesamtpopulation (Safety)						
Behandlung	N	n (%)	RR [95-%-KI]	OR [95-%-KI]	RD [95-%-KI]	p-Wert
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE (Gesamtrate)“ aus der Studie CI-0017 für das zu bewertende Arzneimittel

CI-0017 - Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE						
Gesamtpopulation (Safety)						
Behandlung	N	n (%)	RR [95-%-KI]	OR [95-%-KI]	RD [95-%-KI]	p-Wert
Vadadustat	1768	91 (5,2)	4,50 [2,79; 7,26]	4,72 [2,89; 7,69]	0,04 [0,03; 0,05]	< 0,0001
Darbepoetin	1769	20 (1,1)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR und OR und unstratifizierte Berechnung von RD, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

## Meta-Analyse

Da die Studien CI-0016 und CI-0017 die gleiche Fragestellung adressieren und eine ausreichende methodische und medizinische Vergleichbarkeit aufweisen, ist im Folgenden eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse des Endpunktes „Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE (Gesamtrate)“ dargestellt. Detaillierte Angaben zur Methodik der durchgeführten Meta-Analyse sind unter Abschnitt 4.2.5.3 angegeben.

Die Beurteilung der Heterogenität erfolgte anhand der Berechnung des Cochrans Q,  $I^2$  und der Between-Study-Varianz. Da sich anhand der Heterogenitätstests keine Heterogenität für die betrachteten Effektschätzer zeigte ( $I^2 = 0\%$ ,  $\tau^2 = 0\%$ ,  $p > 0,05$ ), ist die nachfolgende meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse sachgerecht (Abbildung 4-33).

Die nachfolgend dargestellten Ergebnisse der Meta-Analyse für die Gesamtrate der Abbrüche der Studienmedikation aufgrund von UE zeigen den bereits in der Einzelstudie CI-0017 beobachteten signifikanten Nachteil von Vadadustat gegenüber Darbepoetin mit  $p < 0,0001$  und RR [95%-KI]: 4,31 [2,72; 6,83] (Tabelle 4-67). Insgesamt waren Abbrüche der Studienmedikation aufgrund von UE auch in der meta-analytischen Zusammenfassung mit 4,9 % bzw. 1,1 % im Vadadustat- bzw. Darbepoetin-Arm sehr selten.

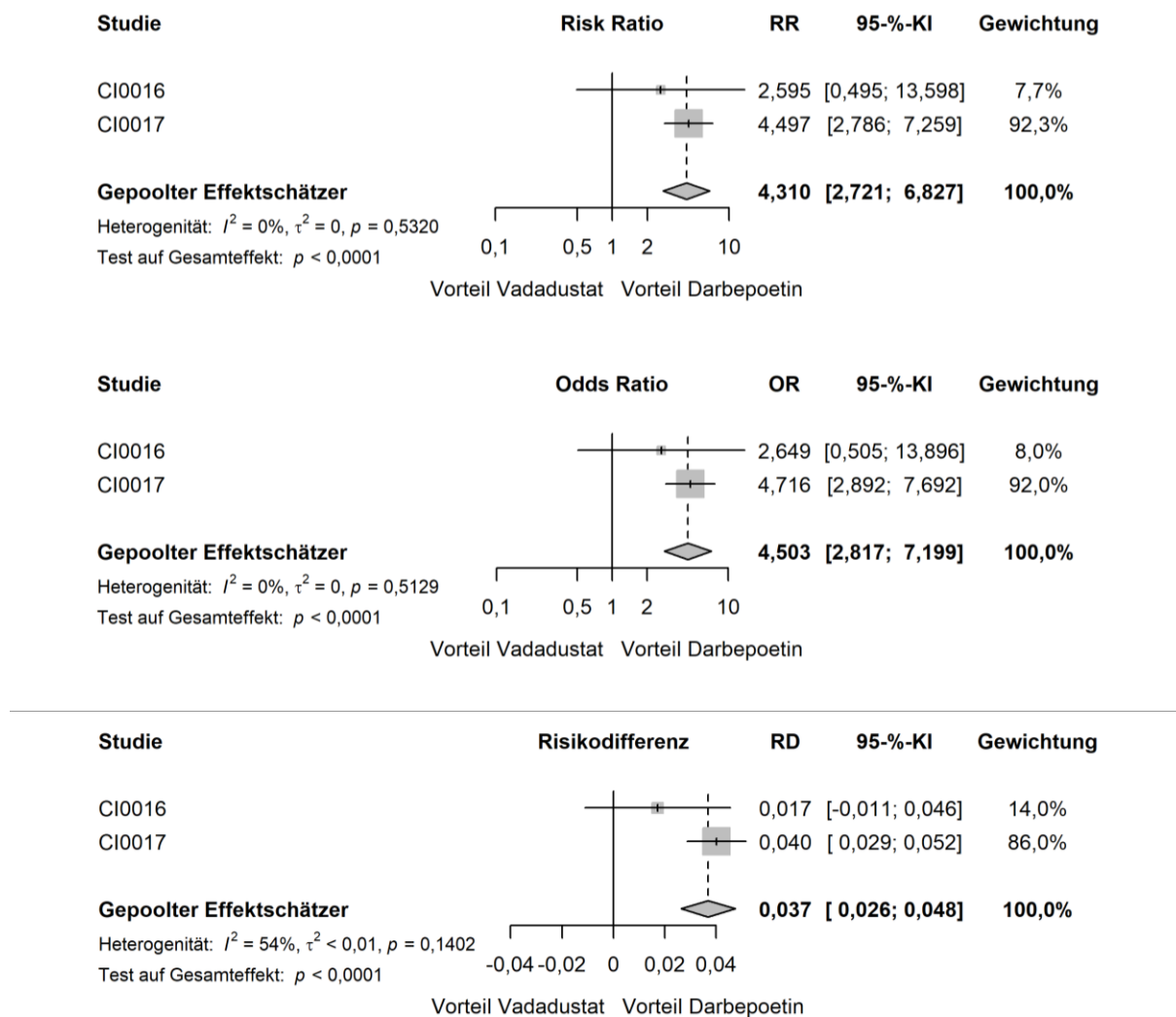


Abbildung 4-33: Forest Plots der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE (Gesamtrate)“



Tabelle 4-67: Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE (Gesamtrate)“

Meta-Analyse - Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE						
Gesamtpopulation (Safety)						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
Vadadustat	1947	96 (4,9)	4,31 [2,72; 6,83]	4,50 [2,82; 7,20]	0,04 [0,03; 0,05]	< 0,0001
Darbepoetin	1955	22 (1,1)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum RR, Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien CI-0016 und CI-0017 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Somit ist ebenfalls eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.

#### 4.3.1.3.1.3.2 Abbruch der Studienmedikation auf Ebene der SOC und PT

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation“ auf Ebene der SOC und PT für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Im Folgenden sind die Gründe für Abbrüche der Studienmedikation aufgrund von UE auf Ebene der SOC und PT deskriptiv dargestellt. Auf Grundlage der vorliegenden Daten wurde das SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes“ identifiziert, einen bedeutsamen Anteil der Abbrüche der Studienmedikation im Vadadustat-Arm bedingt zu haben.

Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE“ auf Ebene der SOC und PT aus der Studie CI-0016 für das zu bewertende Arzneimittel

<b>CI-0016 - Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE auf Ebene von SOC und PT</b>		
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>		
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>
<b><i>SOC: Herzerkrankungen</i></b>		
Vadadustat	179	1 (0,54)
Darbepoetin	186	0 (0,00)
<b><i>PT: Myokardinfarkt</i></b>		
Vadadustat	179	1 (0,54)
Darbepoetin	186	0 (0,00)
<b><i>SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i></b>		
Vadadustat	179	1 (0,54)
Darbepoetin	186	0 (0,00)
<b><i>PT: Panzytopenie</i></b>		
Vadadustat	179	1 (0,54)
Darbepoetin	186	0 (0,00)
<b><i>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i></b>		
Vadadustat	179	1 (0,54)
Darbepoetin	186	0 (0,00)
<b><i>PT: Übelkeit</i></b>		
Vadadustat	179	1 (0,54)
Darbepoetin	186	0 (0,00)
<b><i>SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i></b>		
Vadadustat	179	2 (1,12)
Darbepoetin	186	0 (0,00)

<b>CI-0016 - Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE auf Ebene von SOC und PT</b>		
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>		
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>
<b><i>PT: Asthenie</i></b>		
Vadadustat	179	2 (1,12)
Darbepoetin	186	0 (0,00)
<b><i>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i></b>		
Vadadustat	179	1 (0,54)
Darbepoetin	186	0 (0,00)
<b><i>PT: Zellulitis</i></b>		
Vadadustat	179	1 (0,54)
Darbepoetin	186	0 (0,00)
<b><i>SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i></b>		
Vadadustat	179	0 (0,00)
Darbepoetin	186	1 (0,54)
<b><i>PT: Akutes Lungenödem</i></b>		
Vadadustat	179	0 (0,00)
Darbepoetin	186	1 (0,54)
<b><i>SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i></b>		
Vadadustat	179	0 (0,00)
Darbepoetin	186	1 (0,54)
<b><i>PT: Ausschlag</i></b>		
Vadadustat	179	0 (0,00)
Darbepoetin	186	1 (0,54)
<b><i>PT: Alopezie</i></b>		
Vadadustat	179	0 (0,00)
Darbepoetin	186	1 (0,54)
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis		

Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE“ auf Ebene der SOC und PT aus der Studie CI-0017 für das zu bewertende Arzneimittel

<b>CI-0017 - Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE auf Ebene von SOC und PT</b>		
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>		
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>
<b><i>SOC: Herzerkrankungen</i></b>		
Vadadustat	1768	6 (0,34)
Darbepoetin	1769	3 (0,17)
<b><i>PT: Akuter Myokardinfarkt</i></b>		
Vadadustat	1768	1 (0,06)
Darbepoetin	1769	1 (0,06)
<b><i>PT: Herz- und Atemstillstand</i></b>		
Vadadustat	1768	1 (0,06)
Darbepoetin	1769	0 (0,00)
<b><i>PT: Palpitationen</i></b>		
Vadadustat	1768	1 (0,06)
Darbepoetin	1769	0 (0,00)
<b><i>PT: Koronare Herzerkrankung</i></b>		
Vadadustat	1768	0 (0,00)
Darbepoetin	1769	1 (0,06)
<b><i>PT: Herzstillstand</i></b>		
Vadadustat	1768	3 (0,17)
Darbepoetin	1769	0 (0,00)
<b><i>PT: Koronararterienverschluss</i></b>		
Vadadustat	1768	0 (0,00)
Darbepoetin	1769	1 (0,06)

<b>CI-0017 - Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE auf Ebene von SOC und PT</b>		
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>		
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>
<b><i>SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</i></b>		
Vadadustat	1768	4 (0,23)
Darbepoetin	1769	2 (0,11)
<b><i>PT: Pankreaskarzinom</i></b>		
Vadadustat	1768	1 (0,06)
Darbepoetin	1769	0 (0,00)
<b><i>PT: Kleinzelliges Lungenkarzinom mit Metastasen</i></b>		
Vadadustat	1768	0 (0,00)
Darbepoetin	1769	1 (0,06)
<b><i>PT: Kolorektales Adenokarzinom</i></b>		
Vadadustat	1768	1 (0,06)
Darbepoetin	1769	0 (0,00)
<b><i>PT: Vulvakrebs</i></b>		
Vadadustat	1768	0 (0,00)
Darbepoetin	1769	1 (0,06)
<b><i>PT: Vulvakarzinom mit Metastasen</i></b>		
Vadadustat	1768	1 (0,06)
Darbepoetin	1769	0 (0,00)
<b><i>PT: Gemischtzelliges hepatozelluläres Cholangiokarzinom</i></b>		
Vadadustat	1768	1 (0,06)
Darbepoetin	1769	0 (0,00)
<b><i>SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i></b>		
Vadadustat	1768	2 (0,11)
Darbepoetin	1769	0 (0,00)

<b>CI-0017 - Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE auf Ebene von SOC und PT</b>		
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>		
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>
<b><i>PT: Anämie</i></b>		
Vadadustat	1768	1 (0,06)
Darbepoetin	1769	0 (0,00)
<b><i>PT: Bilytopenie</i></b>		
Vadadustat	1768	1 (0,06)
Darbepoetin	1769	0 (0,00)
<b><i>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i></b>		
Vadadustat	1768	34 (1,92)
Darbepoetin	1769	1 (0,06)
<b><i>PT: Übelkeit</i></b>		
Vadadustat	1768	8 (0,45)
Darbepoetin	1769	0 (0,00)
<b><i>PT: Erbrechen</i></b>		
Vadadustat	1768	6 (0,34)
Darbepoetin	1769	1 (0,06)
<b><i>PT: Diarrhoe</i></b>		
Vadadustat	1768	14 (0,79)
Darbepoetin	1769	0 (0,00)
<b><i>PT: Dyspepsie</i></b>		
Vadadustat	1768	1 (0,06)
Darbepoetin	1769	0 (0,00)
<b><i>PT: Schmerzen Oberbauch</i></b>		
Vadadustat	1768	2 (0,11)
Darbepoetin	1769	0 (0,00)

<b>CI-0017 - Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE auf Ebene von SOC und PT</b>		
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>		
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>
<b><i>PT: Magengeschwür</i></b>		
Vadadustat	1768	1 (0,06)
Darbepoetin	1769	0 (0,00)
<b><i>PT: Rektalblutung</i></b>		
Vadadustat	1768	1 (0,06)
Darbepoetin	1769	0 (0,00)
<b><i>PT: Divertikelperforation</i></b>		
Vadadustat	1768	1 (0,006)
Darbepoetin	1769	0 (0,00)
<b><i>PT: Bauch aufgetrieben</i></b>		
Vadadustat	1768	1 (0,06)
Darbepoetin	1769	0 (0,00)
<b><i>PT: Magenentleerung gestört</i></b>		
Vadadustat	1768	1 (0,06)
Darbepoetin	1769	0 (0,00)
<b><i>PT: erosive Ösophagitis</i></b>		
Vadadustat	1768	1 (0,06)
Darbepoetin	1769	0 (0,00)
<b><i>PT: Gastritis</i></b>		
Vadadustat	1768	2 (0,11)
Darbepoetin	1769	0 (0,00)
<b><i>PT: Abdominalschmerz</i></b>		
Vadadustat	1768	2 (0,11)
Darbepoetin	1769	0 (0,00)

<b>CI-0017 - Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE auf Ebene von SOC und PT</b>		
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>		
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>
<b><i>PT: Flatulenz</i></b>		
Vadadustat	1768	1 (0,06)
Darbepoetin	1769	0 (0,00)
<b><i>SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i></b>		
Vadadustat	1768	6 (0,34)
Darbepoetin	1769	1 (0,06)
<b><i>PT: Asthenie</i></b>		
Vadadustat	1768	2 (0,11)
Darbepoetin	1769	0 (0,00)
<b><i>PT: Schmerz</i></b>		
Vadadustat	1768	1 (0,06)
Darbepoetin	1769	0 (0,00)
<b><i>PT: Ermüdung</i></b>		
Vadadustat	1768	1 (0,06)
Darbepoetin	1769	1 (0,06)
<b><i>PT: Tod</i></b>		
Vadadustat	1768	1 (0,06)
Darbepoetin	1769	0 (0,00)
<b><i>PT: Physische Dekonditionierung</i></b>		
Vadadustat	1768	1 (0,06)
Darbepoetin	1769	0 (0,00)
<b><i>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i></b>		
Vadadustat	1768	6 (0,34)
Darbepoetin	1769	3 (0,17)



<b>CI-0017 - Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE auf Ebene von SOC und PT</b>		
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>		
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>
<b><i>PT: Harnwegsinfektion</i></b>		
Vadadustat	1768	1 (0,06)
Darbepoetin	1769	0 (0,00)
<b><i>PT: Pneumonie</i></b>		
Vadadustat	1768	2 (0,11)
Darbepoetin	1769	0 (0,00)
<b><i>PT: Chronische Hepatitis B</i></b>		
Vadadustat	1768	1 (0,06)
Darbepoetin	1769	0 (0,00)
<b><i>PT: Sepsis</i></b>		
Vadadustat	1768	3 (0,17)
Darbepoetin	1769	1 (0,06)
<b><i>PT: Infektion lokalisiert</i></b>		
Vadadustat	1768	0 (0,00)
Darbepoetin	1769	1 (0,06)
<b><i>PT: Beckenabszess</i></b>		
Vadadustat	1768	1 (0,06)
Darbepoetin	1769	0 (0,00)
<b><i>PT: Septischer Schock</i></b>		
Vadadustat	1768	0 (0,00)
Darbepoetin	1769	1 (0,06)
<b><i>SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</i></b>		
Vadadustat	1768	1 (0,06)
Darbepoetin	1769	2 (0,11)

<b>CI-0017 - Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE auf Ebene von SOC und PT</b>		
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>		
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>
<b><i>PT: Blutung an der Stelle einer arteriovenösen Fistel</i></b>		
Vadadustat	1768	0 (0,00)
Darbepoetin	1769	1 (0,06)
<b><i>PT: Blutung nach einem Eingriff</i></b>		
Vadadustat	1768	1 (0,06)
Darbepoetin	1769	0 (0,00)
<b><i>PT: Verzögerte Transplantatfunktion</i></b>		
Vadadustat	1768	0 (0,00)
Darbepoetin	1769	1 (0,06)
<b><i>SOC: Untersuchungen</i></b>		
Vadadustat	1768	3 (0,17)
Darbepoetin	1769	1 (0,06)
<b><i>PT: Transaminasen erhöht</i></b>		
Vadadustat	1768	1 (0,06)
Darbepoetin	1769	0 (0,00)
<b><i>PT: Alkalische Phosphatase im Blut erhöht</i></b>		
Vadadustat	1768	1 (0,06)
Darbepoetin	1769	0 (0,00)
<b><i>PT: Alaninaminotransferase erhöht</i></b>		
Vadadustat	1768	0 (0,00)
Darbepoetin	1769	1 (0,06)
<b><i>PT: Blutdruck erhöht</i></b>		
Vadadustat	1768	1 (0,06)
Darbepoetin	1769	0 (0,00)

<b>CI-0017 - Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE auf Ebene von SOC und PT</b>		
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>		
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>
<b><i>SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i></b>		
Vadadustat	1768	5 (0,28)
Darbepoetin	1769	0 (0,00)
<b><i>PT: Muskelschwäche</i></b>		
Vadadustat	1768	2 (0,11)
Darbepoetin	1769	0 (0,00)
<b><i>PT: Schmerz in einer Extremität</i></b>		
Vadadustat	1768	1 (0,06)
Darbepoetin	1769	0 (0,00)
<b><i>PT: Myalgie</i></b>		
Vadadustat	1768	1 (0,06)
Darbepoetin	1769	0 (0,00)
<b><i>PT: Muskelzucken</i></b>		
Vadadustat	1768	1 (0,06)
Darbepoetin	1769	0 (0,00)
<b><i>SOC: Erkrankungen des Nervensystems</i></b>		
Vadadustat	1768	7 (0,40)
Darbepoetin	1769	2 (0,11)
<b><i>PT: Kopfschmerz</i></b>		
Vadadustat	1768	2 (0,11)
Darbepoetin	1769	0 (0,00)
<b><i>PT: Embolischer Schlaganfall</i></b>		
Vadadustat	1768	0 (0,00)
Darbepoetin	1769	1 (0,06)

<b>CI-0017 - Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE auf Ebene von SOC und PT</b>		
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>		
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>
<b><i>PT: Metabolische Enzephalopathie</i></b>		
Vadadustat	1768	1 (0,06)
Darbepoetin	1769	0 (0,00)
<b><i>PT: Schwindelgefühl</i></b>		
Vadadustat	1768	1 (0,06)
Darbepoetin	1769	0 (0,00)
<b><i>PT: Dysgeusie</i></b>		
Vadadustat	1768	1 (0,06)
Darbepoetin	1769	0 (0,00)
<b><i>PT: Hirnblutung</i></b>		
Vadadustat	1768	0 (0,00)
Darbepoetin	1769	1 (0,06)
<b><i>PT: Transitorische ischämische Attacke</i></b>		
Vadadustat	1768	1 (0,06)
Darbepoetin	1769	0 (0,00)
<b><i>PT: Parästhesie</i></b>		
Vadadustat	1768	1 (0,06)
Darbepoetin	1769	0 (0,00)
<b><i>SOC: Psychiatrische Erkrankungen</i></b>		
Vadadustat	1768	2 (0,11)
Darbepoetin	1769	0 (0,00)
<b><i>PT: Angst</i></b>		
Vadadustat	1768	1 (0,06)
Darbepoetin	1769	0 (0,00)

<b>CI-0017 - Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE auf Ebene von SOC und PT</b>		
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>		
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>
<b><i>PT: Schlaflosigkeit</i></b>		
Vadadustat	1768	1 (0,06)
Darbepoetin	1769	0 (0,00)
<b><i>SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i></b>		
Vadadustat	1768	3 (0,17)
Darbepoetin	1769	0 (0,00)
<b><i>PT: Nierentubulusnekrose</i></b>		
Vadadustat	1768	1 (0,06)
Darbepoetin	1769	0 (0,00)
<b><i>PT: Hämaturie</i></b>		
Vadadustat	1768	1 (0,06)
Darbepoetin	1769	0 (0,00)
<b><i>PT: Terminale Nierenerkrankung</i></b>		
Vadadustat	1768	1 (0,06)
Darbepoetin	1769	0 (0,00)
<b><i>SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i></b>		
Vadadustat	1768	4 (0,23)
Darbepoetin	1769	0 (0,00)
<b><i>PT: Dyspnoe</i></b>		
Vadadustat	1768	2 (0,11)
Darbepoetin	1769	0 (0,00)
<b><i>PT: Respiratorische Insuffizienz</i></b>		
Vadadustat	1768	1 (0,06)
Darbepoetin	1769	0 (0,00)

<b>CI-0017 - Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE auf Ebene von SOC und PT</b>		
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>		
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>
<b><i>PT: Epistaxis</i></b>		
Vadadustat	1768	1 (0,06)
Darbepoetin	1769	0 (0,00)
<b><i>PT: Schluckauf</i></b>		
Vadadustat	1768	1 (0,06)
Darbepoetin	1769	0 (0,00)
<b><i>SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i></b>		
Vadadustat	1768	6 (0,34)
Darbepoetin	1769	3 (0,17)
<b><i>PT: Ausschlag</i></b>		
Vadadustat	1768	2 (0,11)
Darbepoetin	1769	1 (0,06)
<b><i>PT: Pruritus</i></b>		
Vadadustat	1768	1 (0,06)
Darbepoetin	1769	0 (0,00)
<b><i>PT: Dermatitis</i></b>		
Vadadustat	1768	0 (0,00)
Darbepoetin	1769	1 (0,06)
<b><i>PT: Ausschlag papulös</i></b>		
Vadadustat	1768	1 (0,06)
Darbepoetin	1769	0 (0,00)
<b><i>PT: Urtikaria</i></b>		
Vadadustat	1768	1 (0,06)
Darbepoetin	1769	1 (0,06)

<b>CI-0017 - Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE auf Ebene von SOC und PT</b>		
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>		
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>
<b><i>PT: Exfoliation der Haut</i></b>		
Vadadustat	1768	1 (0,06)
Darbepoetin	1769	0 (0,00)
<b><i>SOC: Gefäßerkrankungen</i></b>		
Vadadustat	1768	5 (0,28)
Darbepoetin	1769	1 (0,06)
<b><i>PT: Hypotonie</i></b>		
Vadadustat	1768	1 (0,06)
Darbepoetin	1769	0 (0,00)
<b><i>PT: Hypertonie</i></b>		
Vadadustat	1768	2 (0,11)
Darbepoetin	1769	0 (0,00)
<b><i>PT: Hypertensive Krise</i></b>		
Vadadustat	1768	2 (0,11)
Darbepoetin	1769	0 (0,00)
<b><i>PT: Periphere arterielle Verschlusskrankheit</i></b>		
Vadadustat	1768	0 (0,00)
Darbepoetin	1769	1 (0,06)
<b><i>SOC: Erkrankungen des Immunsystems</i></b>		
Vadadustat	1768	2 (0,11)
Darbepoetin	1769	1 (0,06)
<b><i>PT: Anaphylaktische Reaktion</i></b>		
Vadadustat	1768	1 (0,06)
Darbepoetin	1769	0 (0,00)

<b>CI-0017 - Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE auf Ebene von SOC und PT</b>		
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>		
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>
<b><i>PT: Nierentransplantatabstoßung</i></b>		
Vadadustat	1768	1 (0,06)
Darbepoetin	1769	1 (0,06)
<b><i>SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i></b>		
Vadadustat	1768	1 (0,06)
Darbepoetin	1769	0 (0,00)
<b><i>PT: Menorrhagie</i></b>		
Vadadustat	1768	1 (0,06)
Darbepoetin	1769	0 (0,00)
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis		

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

### **Gepoolte Ergebnisse für die Abbrüche der Studienmedikation aufgrund von UE auf Ebene der SOC und PT**

Im Folgenden sind gepoolten Daten der Studien CI-0016 und CI-0017 für die Gründe für die Abbrüche der Studienmedikation aufgrund von UE auf Ebene der SOC und PT dargestellt.



Tabelle 4-70: Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE“ auf Ebene der SOC und PT

<b>Meta-Analyse - Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE auf Ebene von SOC und PT</b>		
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>		
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>
<b><i>SOC: Herzerkrankungen</i></b>		
Vadadustat	1947	7 (0,36)
Darbepoetin	1955	3 (0,15)
<b><i>PT: Myokardinfarkt</i></b>		
Vadadustat	1947	1 (0,05)
Darbepoetin	1955	0 (0,00)
<b><i>PT: Akuter Myokardinfarkt</i></b>		
Vadadustat	1947	1 (0,05)
Darbepoetin	1955	1 (0,05)
<b><i>PT: Herz- und Atemstillstand</i></b>		
Vadadustat	1947	1 (0,05)
Darbepoetin	1955	0 (0,00)
<b><i>PT: Palpitationen</i></b>		
Vadadustat	1947	1 (0,05)
Darbepoetin	1955	0 (0,00)
<b><i>PT: Koronare Herzerkrankung</i></b>		
Vadadustat	1947	0 (0,00)
Darbepoetin	1955	1 (0,05)
<b><i>PT: Herzstillstand</i></b>		
Vadadustat	1947	3 (0,15)
Darbepoetin	1955	0 (0,00)

<b>Meta-Analyse - Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE auf Ebene von SOC und PT</b>		
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>		
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>
<b><i>PT: Koronararterienverschluss</i></b>		
Vadadustat	1947	0 (0,00)
Darbepoetin	1955	1 (0,05)
<b><i>SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</i></b>		
Vadadustat	1947	4 (0,20)
Darbepoetin	1955	2 (0,10)
<b><i>PT: Pankreaskarzinom</i></b>		
Vadadustat	1947	1 (0,05)
Darbepoetin	1955	0 (0,00)
<b><i>PT: Kleinzelliges Lungenkarzinom mit Metastasen</i></b>		
Vadadustat	1947	0 (0,00)
Darbepoetin	1955	1 (0,05)
<b><i>PT: Kolorektales Adenokarzinom</i></b>		
Vadadustat	1947	1 (0,05)
Darbepoetin	1955	0 (0,0)
<b><i>PT: Vulvakrebs</i></b>		
Vadadustat	1947	0 (0,00)
Darbepoetin	1955	1 (0,05)
<b><i>PT: Vulvakarzinom mit Metastasen</i></b>		
Vadadustat	1947	1 (0,05)
Darbepoetin	1955	0 (0,00)
<b><i>PT: Gemischtzelliges hepatozelluläres Cholangiokarzinom</i></b>		
Vadadustat	1947	1 (0,05)
Darbepoetin	1955	0 (0,0)

<b>Meta-Analyse - Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE auf Ebene von SOC und PT</b>		
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>		
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>
<b><i>SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i></b>		
Vadadustat	1947	3 (0,15)
Darbepoetin	1955	0 (0,00)
<b><i>PT: Panzytopenie</i></b>		
Vadadustat	1947	1 (0,05)
Darbepoetin	1955	0 (0,00)
<b><i>PT: Anämie</i></b>		
Vadadustat	1947	1 (0,05)
Darbepoetin	1955	0 (0,00)
<b><i>PT: Bizytopenie</i></b>		
Vadadustat	1947	1 (0,05)
Darbepoetin	1955	0 (0,00)
<b><i>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i></b>		
Vadadustat	1947	35 (1,80)
Darbepoetin	1955	1 (0,05)
<b><i>PT: Übelkeit</i></b>		
Vadadustat	1947	9 (0,46)
Darbepoetin	1955	0 (0,00)
<b><i>PT: Erbrechen</i></b>		
Vadadustat	1947	6 (0,31)
Darbepoetin	1955	1 (0,05)
<b><i>PT: Diarrhoe</i></b>		
Vadadustat	1947	14 (0,72)
Darbepoetin	1955	0 (0,00)

<b>Meta-Analyse - Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE auf Ebene von SOC und PT</b>		
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>		
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>
<b><i>PT: Dyspepsie</i></b>		
Vadadustat	1947	1 (0,05)
Darbepoetin	1955	0 (0,00)
<b><i>PT: Schmerzen Oberbauch</i></b>		
Vadadustat	1947	2 (0,10)
Darbepoetin	1955	0 (0,00)
<b><i>PT: Magengeschwür</i></b>		
Vadadustat	1947	1 (0,05)
Darbepoetin	1955	0 (0,00)
<b><i>PT: Rektalblutung</i></b>		
Vadadustat	1947	1 (0,05)
Darbepoetin	1955	0 (0,00)
<b><i>PT: Divertikelperforation</i></b>		
Vadadustat	1947	1 (0,05)
Darbepoetin	1955	0 (0,00)
<b><i>PT: Bauch aufgetrieben</i></b>		
Vadadustat	1947	1 (0,05)
Darbepoetin	1955	0 (0,00)
<b><i>PT: Magenentleerung gestört</i></b>		
Vadadustat	1947	1 (0,05)
Darbepoetin	1955	0 (0,00)
<b><i>PT: erosive Ösophagitis</i></b>		
Vadadustat	1947	1 (0,05)
Darbepoetin	1955	0 (0,00)

<b>Meta-Analyse - Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE auf Ebene von SOC und PT</b>		
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>		
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>
<b><i>PT: Gastritis</i></b>		
Vadadustat	1947	2 (0,10)
Darbepoetin	1955	0 (0,00)
<b><i>PT: Abdominalschmerz</i></b>		
Vadadustat	1947	2 (0,10)
Darbepoetin	1955	0 (0,00)
<b><i>PT: Flatulenz</i></b>		
Vadadustat	1947	1 (0,05)
Darbepoetin	1955	0 (0,00)
<b><i>SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i></b>		
Vadadustat	1947	8 (0,41)
Darbepoetin	1955	1 (0,05)
<b><i>PT: Asthenie</i></b>		
Vadadustat	1947	4 (0,21)
Darbepoetin	1955	0 (0,00)
<b><i>PT: Schmerz</i></b>		
Vadadustat	1947	1 (0,05)
Darbepoetin	1955	0 (0,00)
<b><i>PT: Ermüdung</i></b>		
Vadadustat	1947	1 (0,05)
Darbepoetin	1955	1 (0,05)
<b><i>PT: Tod</i></b>		
Vadadustat	1947	1 (0,05)
Darbepoetin	1955	0 (0,00)

<b>Meta-Analyse - Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE auf Ebene von SOC und PT</b>		
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>		
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>
<b><i>PT: Physische Dekonditionierung</i></b>		
Vadadustat	1947	1 (0,05)
Darbepoetin	1955	0 (0,00)
<b><i>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i></b>		
Vadadustat	1947	7 (0,36)
Darbepoetin	1955	3 (0,15)
<b><i>PT: Zellulitis</i></b>		
Vadadustat	1947	1 (0,05)
Darbepoetin	1955	0 (0,00)
<b><i>PT: Harnwegsinfektion</i></b>		
Vadadustat	1947	1 (0,05)
Darbepoetin	1955	0 (0,0)
<b><i>PT: Pneumonie</i></b>		
Vadadustat	1947	2 (0,10)
Darbepoetin	1955	0 (0,00)
<b><i>PT: Chronische Hepatitis B</i></b>		
Vadadustat	1947	1 (0,05)
Darbepoetin	1955	0 (0,00)
<b><i>PT: Sepsis</i></b>		
Vadadustat	1947	3 (0,15)
Darbepoetin	1955	1 (0,05)
<b><i>PT: Infektion lokalisiert</i></b>		
Vadadustat	1947	0 (0,00)
Darbepoetin	1955	1 (0,05)

<b>Meta-Analyse - Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE auf Ebene von SOC und PT</b>		
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>		
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>
<b><i>PT: Beckenabszess</i></b>		
Vadadustat	1947	1 (0,05)
Darbepoetin	1955	0 (0,00)
<b><i>PT: Septischer Schock</i></b>		
Vadadustat	1947	0 (0,00)
Darbepoetin	1955	1 (0,05)
<b><i>SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</i></b>		
Vadadustat	1947	1 (0,05)
Darbepoetin	1955	2 (0,10)
<b><i>PT: Blutung an der Stelle einer arteriovenösen Fistel</i></b>		
Vadadustat	1947	0 (0,00)
Darbepoetin	1955	1 (0,05)
<b><i>PT: Blutung nach einem Eingriff</i></b>		
Vadadustat	1947	1 (0,05)
Darbepoetin	1955	0 (0,00)
<b><i>PT: Verzögerte Transplantatfunktion</i></b>		
Vadadustat	1947	0 (0,00)
Darbepoetin	1955	1 (0,05)
<b><i>SOC: Untersuchungen</i></b>		
Vadadustat	1947	3 (0,15)
Darbepoetin	1955	1 (0,05)
<b><i>PT: Transaminasen erhöht</i></b>		
Vadadustat	1947	1 (0,05)
Darbepoetin	1955	0 (0,00)

<b>Meta-Analyse - Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE auf Ebene von SOC und PT</b>		
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>		
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>
<b><i>PT: Alkalische Phosphatase im Blut erhöht</i></b>		
Vadadustat	1947	1 (0,05)
Darbepoetin	1955	0 (0,00)
<b><i>PT: Alaninaminotransferase erhöht</i></b>		
Vadadustat	1947	0 (0,00)
Darbepoetin	1955	1 (0,05)
<b><i>PT: Blutdruck erhöht</i></b>		
Vadadustat	1947	1 (0,05)
Darbepoetin	1955	0 (0,00)
<b><i>SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</i></b>		
Vadadustat	1947	5 (0,26)
Darbepoetin	1955	0 (0,00)
<b><i>PT: Muskelschwäche</i></b>		
Vadadustat	1947	2 (0,10)
Darbepoetin	1955	0 (0,00)
<b><i>PT: Schmerz in einer Extremität</i></b>		
Vadadustat	1947	1 (0,05)
Darbepoetin	1955	0 (0,00)
<b><i>PT: Myalgie</i></b>		
Vadadustat	1947	1 (0,05)
Darbepoetin	1955	0 (0,00)
<b><i>PT: Muskelzucken</i></b>		
Vadadustat	1947	1 (0,05)
Darbepoetin	1955	0 (0,00)



<b>Meta-Analyse - Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE auf Ebene von SOC und PT</b>		
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>		
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>
<b><i>SOC: Erkrankungen des Nervensystems</i></b>		
Vadadustat	1947	7 (0,36)
Darbepoetin	1955	2 (0,10)
<b><i>PT: Kopfschmerz</i></b>		
Vadadustat	1947	2 (0,10)
Darbepoetin	1955	0 (0,00)
<b><i>PT: Embolischer Schlaganfall</i></b>		
Vadadustat	1947	0 (0,00)
Darbepoetin	1955	1 (0,05)
<b><i>PT: Metabolische Enzephalopathie</i></b>		
Vadadustat	1947	1 (0,05)
Darbepoetin	1955	0 (0,00)
<b><i>PT: Schwindelgefühl</i></b>		
Vadadustat	1947	1 (0,05)
Darbepoetin	1955	0 (0,00)
<b><i>PT: Dysgeusie</i></b>		
Vadadustat	1947	1 (0,05)
Darbepoetin	1955	0 (0,00)
<b><i>PT: Hirnblutung</i></b>		
Vadadustat	1947	0 (0,00)
Darbepoetin	1955	1 (0,05)
<b><i>PT: Transitorische ischämische Attacke</i></b>		
Vadadustat	1947	1 (0,05)
Darbepoetin	1955	0 (0,00)

<b>Meta-Analyse - Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE auf Ebene von SOC und PT</b>		
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>		
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>
<b><i>PT: Parästhesie</i></b>		
Vadadustat	1947	1 (0,05)
Darbepoetin	1955	0 (0,00)
<b><i>SOC: Psychiatrische Erkrankungen</i></b>		
Vadadustat	1947	2 (0,10)
Darbepoetin	1955	0 (0,00)
<b><i>PT: Angst</i></b>		
Vadadustat	1947	1 (0,05)
Darbepoetin	1955	0 (0,00)
<b><i>PT: Schlaflosigkeit</i></b>		
Vadadustat	1947	1 (0,05)
Darbepoetin	1955	0 (0,00)
<b><i>SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i></b>		
Vadadustat	1947	3 (0,15)
Darbepoetin	1955	0 (0,00)
<b><i>PT: Nierentubulusnekrose</i></b>		
Vadadustat	1947	1 (0,05)
Darbepoetin	1955	0 (0,00)
<b><i>PT: Hämaturie</i></b>		
Vadadustat	1947	1 (0,05)
Darbepoetin	1955	0 (0,00)
<b><i>PT: Terminale Nierenerkrankung</i></b>		
Vadadustat	1947	1 (0,05)
Darbepoetin	1955	0 (0,00)

<b>Meta-Analyse - Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE auf Ebene von SOC und PT</b>		
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>		
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>
<b><i>SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i></b>		
Vadadustat	1947	4 (0,21)
Darbepoetin	1955	1 (0,05)
<b><i>PT: Akutes Lungenödem</i></b>		
Vadadustat	1947	0 (0,00)
Darbepoetin	1955	1 (0,05)
<b><i>PT: Dyspnoe</i></b>		
Vadadustat	1947	2 (0,10)
Darbepoetin	1955	0 (0,00)
<b><i>PT: Respiratorische Insuffizienz</i></b>		
Vadadustat	1947	1 (0,05)
Darbepoetin	1955	0 (0,00)
<b><i>PT: Epistaxis</i></b>		
Vadadustat	1947	1 (0,05)
Darbepoetin	1955	0 (0,00)
<b><i>PT: Schluckauf</i></b>		
Vadadustat	1947	1 (0,05)
Darbepoetin	1955	0 (0,00)
<b><i>SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i></b>		
Vadadustat	1947	6 (0,31)
Darbepoetin	1955	4 (0,20)
<b><i>PT: Ausschlag</i></b>		
Vadadustat	1947	2 (0,1)
Darbepoetin	1955	2 (0,1)

<b>Meta-Analyse - Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE auf Ebene von SOC und PT</b>		
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>		
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>
<b><i>PT: Alopezie</i></b>		
Vadadustat	1947	0 (0,00)
Darbepoetin	1955	1 (0,05)
<b><i>PT: Pruritus</i></b>		
Vadadustat	1947	1 (0,05)
Darbepoetin	1955	0 (0,00)
<b><i>PT: Dermatitis</i></b>		
Vadadustat	1947	0 (0,00)
Darbepoetin	1955	1 (0,05)
<b><i>PT: Ausschlag papulös</i></b>		
Vadadustat	1947	1 (0,05)
Darbepoetin	1955	0 (0,00)
<b><i>PT: Urtikaria</i></b>		
Vadadustat	1947	1 (0,05)
Darbepoetin	1955	1 (0,05)
<b><i>PT: Exfoliation der Haut</i></b>		
Vadadustat	1947	1 (0,05)
Darbepoetin	1955	0 (0,00)
<b><i>SOC: Gefäßerkrankungen</i></b>		
Vadadustat	1947	5 (0,26)
Darbepoetin	1955	1 (0,05)
<b><i>PT: Hypotonie</i></b>		
Vadadustat	1947	1 (0,05)
Darbepoetin	1955	0 (0,00)

<b>Meta-Analyse - Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE auf Ebene von SOC und PT</b>		
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>		
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>
<b><i>PT: Hypertonie</i></b>		
Vadadustat	1947	2 (0,10)
Darbepoetin	1955	0 (0,00)
<b><i>PT: Hypertensive Krise</i></b>		
Vadadustat	1947	2 (0,10)
Darbepoetin	1955	0 (0,00)
<b><i>PT: Periphere arterielle Verschlusskrankheit</i></b>		
Vadadustat	1947	0 (0,00)
Darbepoetin	1955	1 (0,05)
<b><i>SOC: Erkrankungen des Immunsystems</i></b>		
Vadadustat	1947	2 (0,10)
Darbepoetin	1955	1 (0,05)
<b><i>PT: Anaphylaktische Reaktion</i></b>		
Vadadustat	1947	1 (0,05)
Darbepoetin	1955	0 (0,00)
<b><i>PT: Nierentransplantatabstoßung</i></b>		
Vadadustat	1947	1 (0,05)
Darbepoetin	1955	1 (0,05)
<b><i>SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i></b>		
Vadadustat	1947	1 (0,05)
Darbepoetin	1955	0 (0,00)
<b><i>PT: Menorrhagie</i></b>		
Vadadustat	1947	1 (0,05)
Darbepoetin	1955	0 (0,00)
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis		

### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien CI-0016 und CI-0017 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Somit ist ebenfalls eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.

#### 4.3.1.3.1.3.4 UE von besonderem Interesse

Tabelle 4-71: Operationalisierung der UE von besonderem Interesse

Studie	Operationalisierung
CI-0016 / CI-0017	<p>Die folgenden prädefinierten UE von besonderem Interesse wurden im Rahmen der Sicherheitserhebung erfasst. Die Auswahl basierte auf nicht-klinischen Befunden, möglichen Klasseneffekten anderer HIF-PHI und der laufenden Sicherheitsüberwachung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Überempfindlichkeit</li> <li>• Hyperkaliämie</li> <li>• Verschlechterung der Hypertonie</li> <li>• Lebertoxizität</li> <li>• Pulmonale Hypertonie</li> <li>• Herzklappenerkrankung</li> <li>• Erkrankung der Nebenniere</li> <li>• Malignität</li> <li>• Kongestives Herzversagen</li> <li>• Netzhautbezogene UE</li> </ul> <p>Alle Ereignisse innerhalb der Kategorie der UE von besonderem Interesse wurden mittels eines gezielt entwickelten Fragebogens erfasst. Die entsprechend erfassten Ereignisse wurden anschließend medizinisch überprüft, um sicherzustellen, ob es sich tatsächlich um Ereignisse von besonderem Interesse handelt.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkt:</b> Der Endpunkt wurde ab der Randomisierung bis 4 Wochen nach dem Ende des Behandlungszeitraums erhoben.</p> <p><b>Analysepopulation:</b> Für alle Sicherheitsanalysen wurde die <i>Safety</i>-Population herangezogen, welche aus allen Patienten in der randomisierten Population bestand, die mindestens eine Dosis des Studienmedikamentes erhalten haben. Die Analysen dieser Population basierten auf der tatsächlich erhaltenen Behandlung.</p> <p><b>Darstellung der Ergebnisse im Dossier:</b> Die oben genannten UE von besonderem Interesse sind in den folgenden Abschnitten als Gesamtraten, sowie getrennt nach schweren und schwerwiegenden Ereignissen dargestellt.</p>

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

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

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

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CI-0016	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
CI-0017	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Zwar waren die Patienten und behandelnden Prüfarzte in Bezug auf die Behandlungszuteilung unverblindet, doch erfolgte die Erfassung von UE von besonderem Interesse mittels eines gezielt entwickelten Fragebogens. Zudem wurden die entsprechend erfassten Ereignisse anschließend medizinisch überprüft, um sicherzustellen, ob es sich tatsächlich um Ereignisse von besonderem Interesse handelte. Somit wurde eine objektive Beurteilung der UE von besonderem Interesse sichergestellt.

Die Auswertung des Endpunktes basierte zwar auf der *Safety*-Population, jedoch wich diese in beiden Studien nur marginal von der randomisierten Population ab, weshalb die Abweichung vom ITT-Prinzip als vernachlässigbar gering eingestuft wird.

Da es zudem keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, gab, wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der UE von besonderem Interesse als niedrig eingestuft.

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

#### 4.3.1.3.1.3.4.1 Überempfindlichkeit

Stellen Sie die Ergebnisse für die UE von besonderem Interesse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Gesamtraten für das UE von besonderem Interesse „Überempfindlichkeit“ getrennt nach UE (unabhängig vom Schweregrad), schweren UE und SUE dargestellt. Dabei wurden in Tabelle 4-73 die Ergebnisse der Studie CI-0016, in Tabelle 4-74 die Ergebnisse der Studie CI-0017 abgebildet.

Tabelle 4-73: Ergebnisse für das UE von besonderem Interesse „Überempfindlichkeit“ aus der Studie CI-0016 für das zu bewertende Arzneimittel

CI-0016 - UE von besonderem Interesse - Überempfindlichkeit						
Gesamtpopulation (Safety)						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
<i>Überempfindlichkeit: UE, unabhängig vom Schweregrad</i>						
Vadadustat	179	9 (5,0)	0,58 [0,26; 1,29]	0,56 [0,24; 1,30]	-0,04 [-0,09; 0,02]	0,1747
Darbepoetin	186	16 (8,6)				
<i>Überempfindlichkeit: schwere UE</i>						
Vadadustat	179	1 (0,6)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,01 [-0,01; 0,02]	0,3116
Darbepoetin	186	0 (0,0)				
<i>Überempfindlichkeit: SUE</i>						
Vadadustat	179	0 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,00 [0,00; 0,00]	NA
Darbepoetin	186	0 (0,0)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR und OR und unstratifizierte Berechnung von RD, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht auswertbar						



Tabelle 4-74: Ergebnisse für das UE von besonderem Interesse „Überempfindlichkeit“ aus der Studie CI-0017 für das zu bewertende Arzneimittel

CI-0017 - UE von besonderem Interesse - Überempfindlichkeit						
Gesamtpopulation (Safety)						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
<i>Überempfindlichkeit: UE, unabhängig vom Schweregrad</i>						
Vadadustat	1768	138 (7,8)	0,94 [0,75; 1,17]	0,93 [0,73; 1,19]	0,00 [-0,02; 0,02]	0,5768
Darbepoetin	1769	146 (8,3)				
<i>Überempfindlichkeit: schwere UE</i>						
Vadadustat	1768	9 (0,5)	0,73 [0,30; 1,76]	0,73 [0,30; 1,76]	0,00 [-0,01; 0,00]	0,4862
Darbepoetin	1769	12 (0,7)				
<i>Überempfindlichkeit: SUE</i>						
Vadadustat	1768	16 (0,9)	0,83 [0,43; 1,62]	0,83 [0,42; 1,62]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,5844
Darbepoetin	1769	19 (1,1)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR und OR und unstratifizierte Berechnung von RD, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

Ein UE (unabhängig vom Schweregrad) zur „Überempfindlichkeit“ trat im Vadadustat-Arm bei 5,0 % bzw. 7,8 % der Patienten in den Studien CI-0016 und CI-0017 ein, während im Darbepoetin-Arm 8,6 % bzw. 8,3 % betroffen waren. Folglich traten UE zur „Überempfindlichkeit“ in beiden Studienarmen etwa gleich häufig auf und es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in den Studien CI-0016 bzw. CI-0017 (RR [95%-KI]: 0,58 [0,26; 1,29],  $p = 0,1747$  bzw. RR [95%-KI]: 0,94 [0,75; 1,17],  $p = 0,5768$ ).

Ein schweres UE zur „Überempfindlichkeit“ trat in der Studie CI-0016 lediglich bei einem Patienten ein. Somit besteht kein signifikanter Behandlungseffekt ( $p = 0,3116$ ). In der Studie CI-0017 trat ein schweres UE zur „Überempfindlichkeit“ mit nur 0,5 % der Patienten im Vadadustat- und 0,7 % der Patienten im Darbepoetin-Arm sehr selten auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht signifikant (RR [95%-KI]: 0,73 [0,30; 1,76],  $p = 0,4862$ ).

In der Studie CI-0016 traten keine SUE zur „Überempfindlichkeit“ ein. Im Rahmen der CI-0017 waren 0,9 % bzw. 1,1 % der Vadadustat bzw. Darbepoetin behandelten Patienten von einem

SUE zur „Überempfindlichkeit“ betroffen. Dabei wurde kein signifikanter Behandlungsunterschied festgestellt (RR [95%-KI]: 0,83 [0,43; 1,62],  $p = 0,5844$ ).

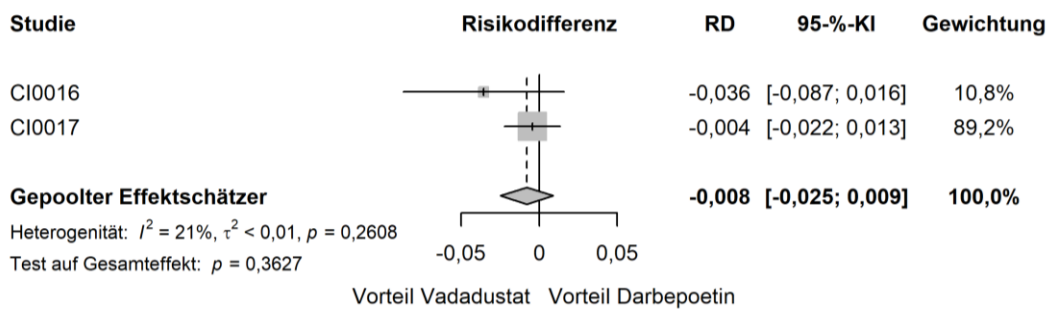
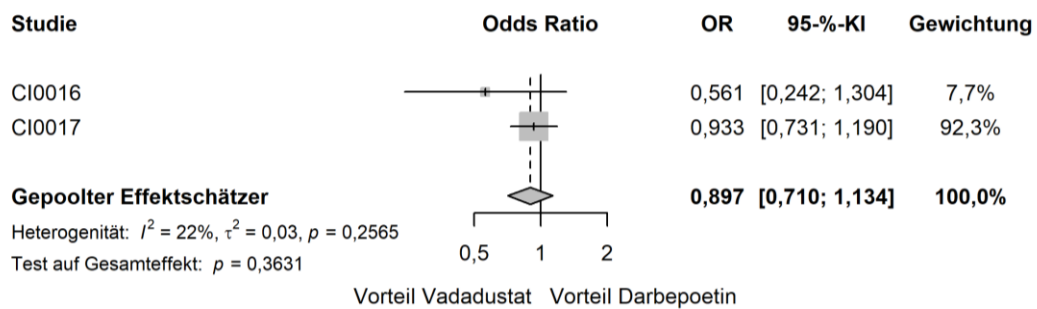
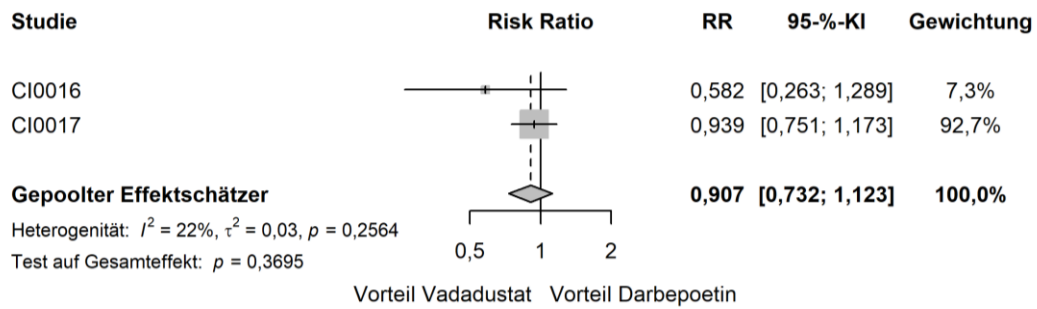
*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

### **Meta-Analyse**

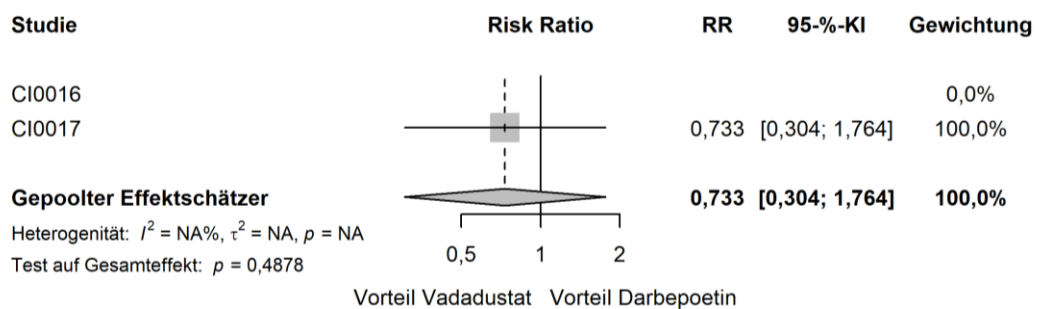
Da die Studien CI-0016 und CI-0017 die gleiche Fragestellung adressieren und eine ausreichende methodische und medizinische Vergleichbarkeit aufweisen, ist im Folgenden eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse des UE von besonderem Interesse „Überempfindlichkeit“ dargestellt. Detaillierte Angaben zur Methodik der durchgeführten Meta-Analyse sind unter Abschnitt 4.2.5.3 angegeben.

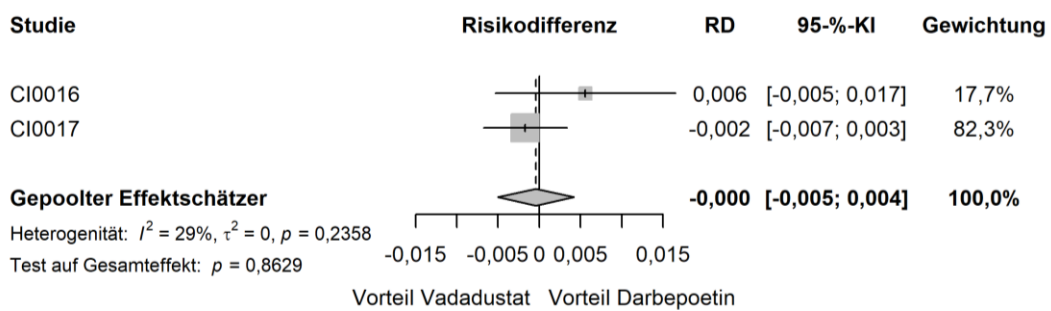
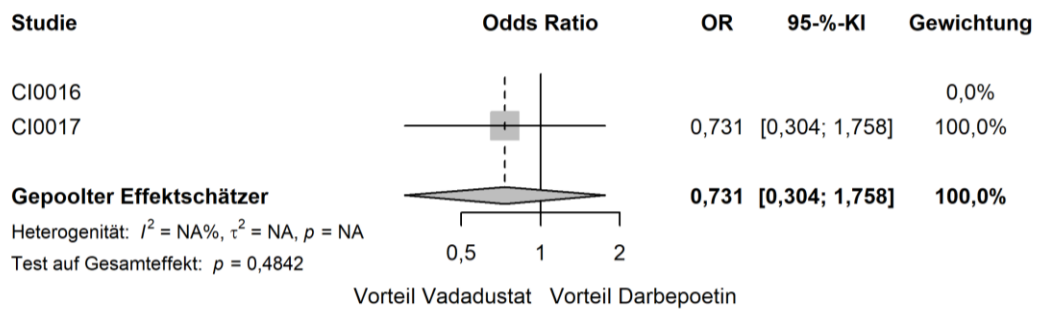
Die Beurteilung der Heterogenität erfolgte anhand der Berechnung des Cochrans Q,  $I^2$  und der Between-Study-Varianz. Da sich anhand der Heterogenitätstests keine Heterogenität für die betrachteten Effektschätzer zeigte ( $I^2 = 0 \%$ ,  $\tau^2 = 0 \%$ ,  $p > 0,05$ ), ist die nachfolgende meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse sachgerecht (Abbildung 4-34).

a)

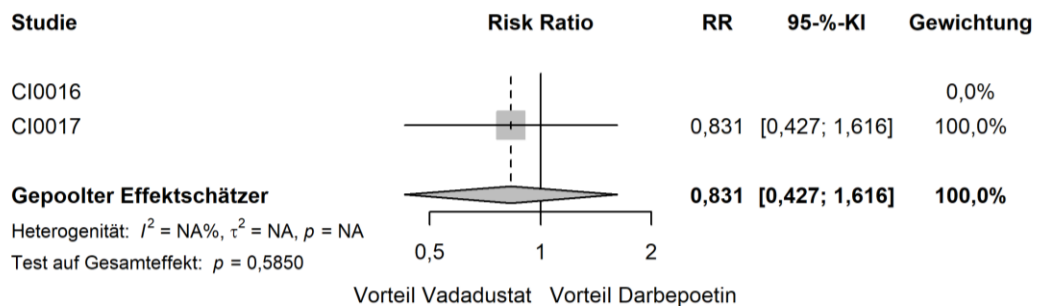


b)





c)



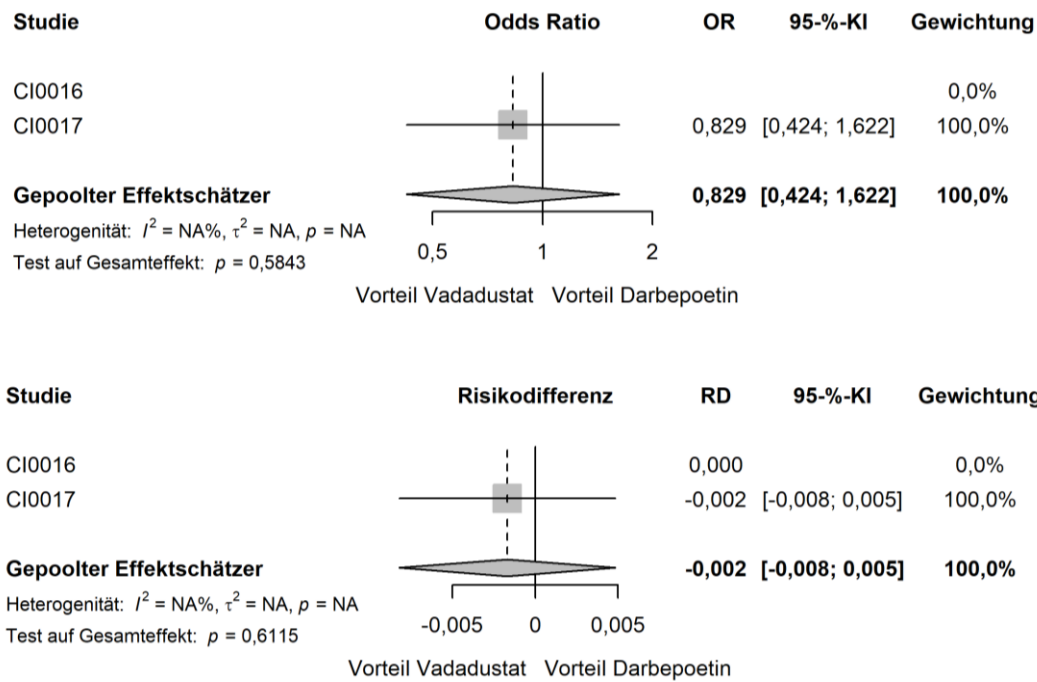


Abbildung 4-34: Forest Plots der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für das UE von besonderem Interesse „Überempfindlichkeit“

a) UE, unabhängig vom Schweregrad; b) schwere UE; c) SUE.

Tabelle 4-75: Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für das UE von besonderem Interesse „Überempfindlichkeit“

Meta-Analyse - UE von besonderem Interesse - Überempfindlichkeit						
Gesamtpopulation (Safety)						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
<i>Überempfindlichkeit: UE, unabhängig vom Schweregrad</i>						
Vadadustat	1947	147 (7,5)	0,91 [0,73; 1,12]	0,90 [0,71; 1,13]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0,3695
Darbepoetin	1955	162 (8,3)				
<i>Überempfindlichkeit: schwere UE</i>						
Vadadustat	1947	10 (0,5)	0,73 [0,30; 1,76]	0,73 [0,30; 1,76]	0,00 [0,00; 0,00]	0,4878
Darbepoetin	1955	12 (0,6)				

Meta-Analyse - UE von besonderem Interesse - Überempfindlichkeit						
Gesamtpopulation (Safety)						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
<i>Überempfindlichkeit: SUE</i>						
Vadadustat	1947	16 (0,8)	0,83 [0,43; 1,62]	0,83 [0,42; 1,62]	0,00 [-0,01; 0,00]	0,5850
Darbepoetin	1955	19 (1,0)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum RR, Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

Die Meta-Analyse für das UE von besonderem Interesse „Überempfindlichkeit“ bestätigt die Ergebnisse der beiden Einzelstudien CI-0016 und CI-0017. Wie aus Tabelle 4-75 hervorgeht, traten in der meta-analytischen Zusammenfassung UE, schwere UE und SUE zum genannten UE von besonderem Interesse bei 7,5 % bzw. 8,3 %, 0,5 % bzw. 0,6 % und 0,8 % bzw. 1,0 % der Vadadustat bzw. Darbepoetin behandelten Patienten auf. Basierend auf der vergleichbaren Häufigkeit des Auftretens der Ereignisse zeigen sich keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede für UE (RR [95%-KI]: 0,91 [0,73; 1,12],  $p = 0,3695$ ), schwere UE (RR [95%-KI]: 0,73 [0,30; 1,76],  $p = 0,4878$ ) sowie SUE (RR [95%-KI]: 0,83 [0,43; 1,62],  $p = 0,5850$ ) für „Überempfindlichkeit“. Dabei gilt es zu beachten, dass bei der Betrachtung der schweren UE sowie SUE die Studie CI-0016 aufgrund des Nichtauftretens der Ereignisse in mindestens einem Studienarm nicht in die Berechnung des RR miteinbezogen wurde. Im Rahmen der CI-0016 trat im Hinblick auf die schweren UE lediglich ein Ereignis im Vadadustat-Arm und kein Ereignis im Darbepoetin-Arm auf. Im Hinblick auf SUE traten in beiden Studienarmen keine Ereignisse ein.

### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien CI-0016 und CI-0017 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Somit ist ebenfalls eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.

#### 4.3.1.3.1.3.4.2 Hyperkaliämie

*Stellen Sie die Ergebnisse für die UE von besonderem Interesse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Nachfolgend sind die Ergebnisse der Gesamtraten für das UE von besonderem Interesse „Hyperkaliämie“ getrennt nach UE (unabhängig vom Schweregrad), schweren UE und SUE

dargestellt. Dabei wurden in Tabelle 4-76 die Ergebnisse der Studie CI-0016, in Tabelle 4-77 die Ergebnisse der Studie CI-0017 abgebildet.

Tabelle 4-76: Ergebnisse für das UE von besonderem Interesse „Hyperkaliämie“ aus der Studie CI-0016 für das zu bewertende Arzneimittel

<b>CI-0016 - UE von besonderem Interesse - Hyperkaliämie</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95%-KI]</b>	<b>OR [95%-KI]</b>	<b>RD [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<i>Hyperkaliämie: UE, unabhängig vom Schweregrad</i>						
Vadadustat	179	8 (4,5)	0,80 [0,33; 1,92]	0,78 [0,30; 2,06]	-0,01 [-0,06; 0,04]	0,6127
Darbepoetin	186	10 (5,4)				
<i>Hyperkaliämie: schwere UE</i>						
Vadadustat	179	4 (2,2)	1,02 [0,26; 3,97]	1,02 [0,25; 4,21]	0,00 [-0,03; 0,04]	0,9814
Darbepoetin	186	4 (2,2)				
<i>Hyperkaliämie: SUE</i>						
Vadadustat	179	5 (2,8)	1,27 [0,35; 4,63]	1,29 [0,33; 4,95]	0,01 [-0,03; 0,04]	0,7136
Darbepoetin	186	4 (2,1)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR und OR und unstratifizierte Berechnung von RD, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

Tabelle 4-77: Ergebnisse für das UE von besonderem Interesse „Hyperkaliämie“ aus der Studie CI-0017 für das zu bewertende Arzneimittel

<b>CI-0017 - UE von besonderem Interesse - Hyperkaliämie</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95%-KI]</b>	<b>OR [95%-KI]</b>	<b>RD [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<i>Hyperkaliämie: UE, unabhängig vom Schweregrad</i>						
Vadadustat	1768	160 (9,1)	0,80 [0,66; 0,98]	0,78 [0,63; 0,97]	-0,02 [-0,04; 0,00]	<b>0,0288</b>
Darbepoetin	1769	198 (11,2)				

<b>CI-0017 - UE von besonderem Interesse - Hyperkaliämie</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95%-KI]</b>	<b>OR [95%-KI]</b>	<b>RD [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<i>Hyperkaliämie: schwere UE</i>						
Vadadustat	1768	37 (2,1)	0,75 [0,49; 1,15]	0,75 [0,48; 1,15]	-0,01 [-0,02; 0,00]	0,1840
Darbepoetin	1769	49 (2,8)				
<i>Hyperkaliämie: SUE</i>						
Vadadustat	1768	55 (3,1)	0,72 [0,51; 1,01]	0,71 [0,50; 1,01]	-0,01 [-0,03; 0,00]	0,0572
Darbepoetin	1769	76 (4,3)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR und OR und unstratifizierte Berechnung von RD, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

Ein UE (unabhängig vom Schweregrad) zur „Hyperkaliämie“ trat in der Studie CI-0016 bei 4,5 % der Patienten im Vadadustat- und 5,4 % der Patienten im Darbepoetin-Arm ein. Dabei zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen der genannten Studie (RR [95%-KI]: 0,80 [0,33; 1,92],  $p = 0,6127$ ). Hingegen zeigt sich in der Studie CI-0017, welche eine etwa 10-fach größere Studienpopulation aufwies, ein statistisch signifikanter Vorteil für Vadadustat im Hinblick auf die Gesamtrate der UE zur „Hyperkaliämie“ (RR [95%-KI]: 0,80 [0,66; 0,98],  $p = 0,0288$ ), wobei 9,1 % der Vadadustat und 11,2 % der Darbepoetin behandelten Patienten betroffen waren.

Schwere UE zur „Hyperkaliämie“ traten im Vadadustat-Arm bei 2,2 % bzw. 2,1 % der Patienten in den Studien CI-0016 und CI-0017 ein, während im Darbepoetin-Arm 2,2 % bzw. 2,8 % betroffen waren. Folglich traten UE zur „Hyperkaliämie“ in beiden Studienarmen etwa gleich häufig auf und es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in den Studien CI-0016 bzw. CI-0017 (RR [95%-KI]: 1,02 [0,26; 3,97],  $p = 0,9814$  bzw. RR [95%-KI]: 0,75 [0,49; 1,15],  $p = 0,1840$ ).

Ebenfalls zeigen sich in beiden Studien keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede im Hinblick auf SUE zur „Hyperkaliämie“ (RR [95%-KI]: 1,27 [0,35; 4,63],  $p = 0,7136$  in der Studie CI-0016 bzw. RR [95%-KI]: 0,72 [0,51; 1,01],  $p = 0,0572$  in der Studie CI-0017). Im Rahmen der CI-0016 traten SUE zur „Hyperkaliämie“ bei 2,8 % bzw. 2,1 %, im Rahmen der CI-0017 bei 3,1 % bzw. 4,3 % der Vadadustat- bzw. Darbepoetin behandelten Patienten ein.



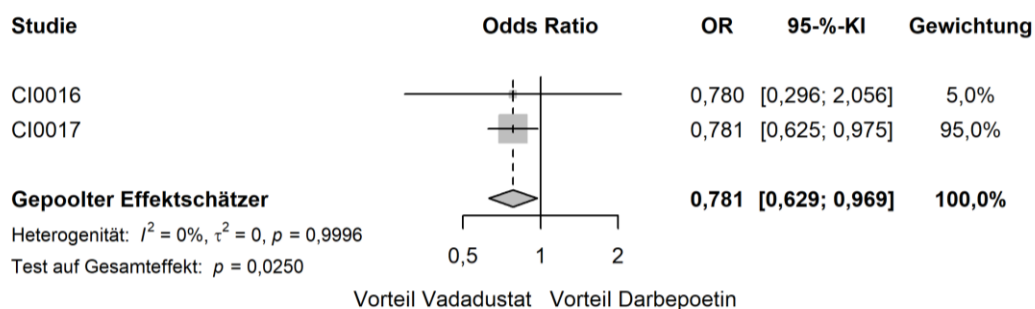
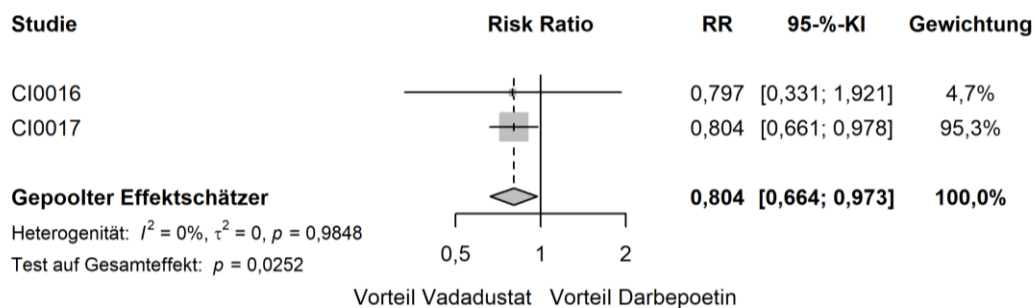
Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

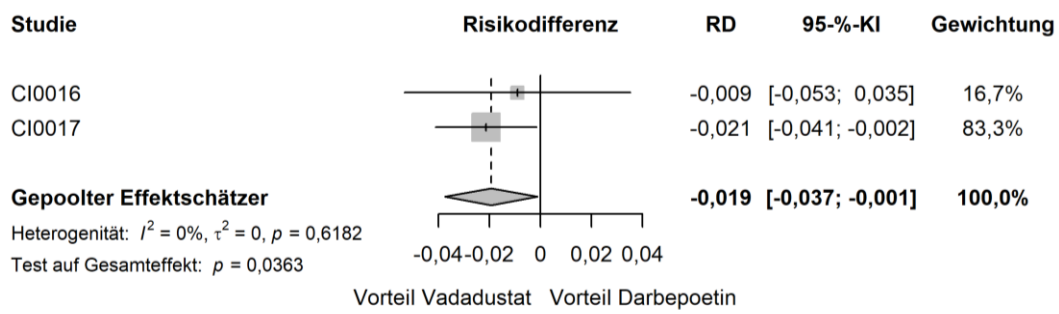
## Meta-Analyse

Da die Studien CI-0016 und CI-0017 die gleiche Fragestellung adressieren und eine ausreichende methodische und medizinische Vergleichbarkeit aufweisen, ist im Folgenden eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse des UE von besonderem Interesse „Hyperkaliämie“ dargestellt. Detaillierte Angaben zur Methodik der durchgeführten Meta-Analyse sind unter Abschnitt 4.2.5.3 angegeben.

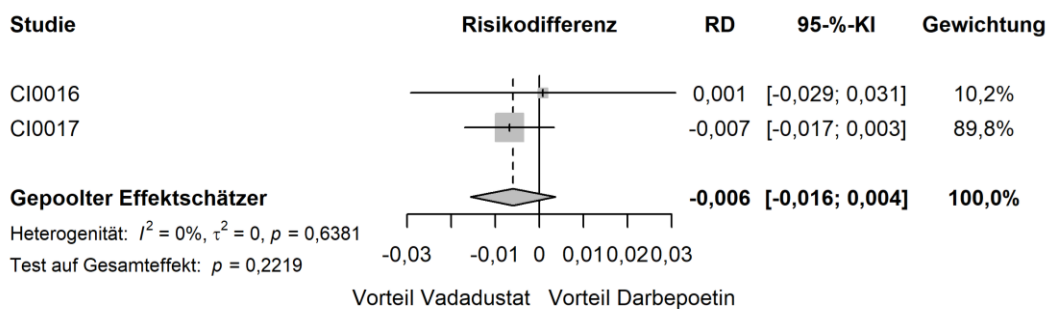
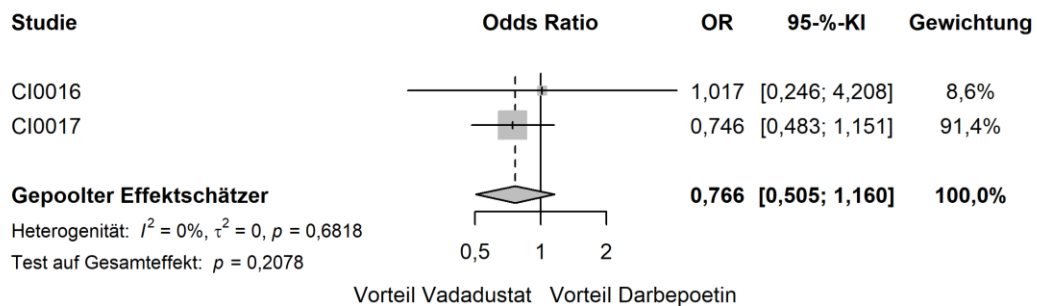
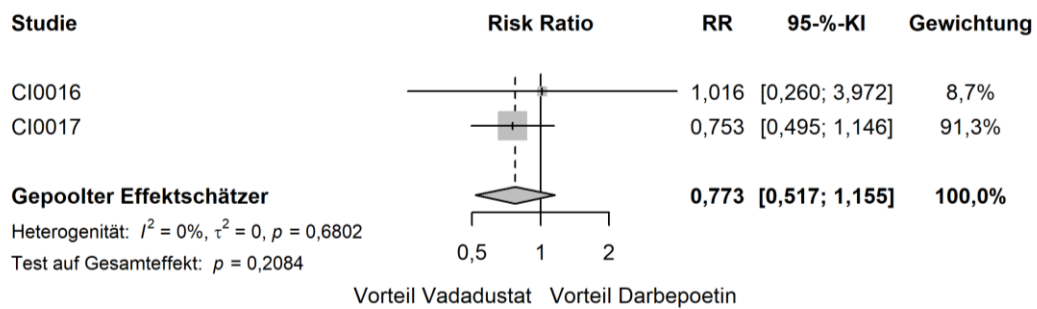
Die Beurteilung der Heterogenität erfolgte anhand der Berechnung des Cochrans Q,  $I^2$  und der Between-Study-Varianz. Da sich anhand der Heterogenitätstests keine Heterogenität für die betrachteten Effektschätzer zeigte ( $I^2 = 0\%$ ,  $\tau^2 = 0\%$ ,  $p > 0,05$ ), ist die nachfolgende meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse sachgerecht (Abbildung 4-35).

a)





b)



c)

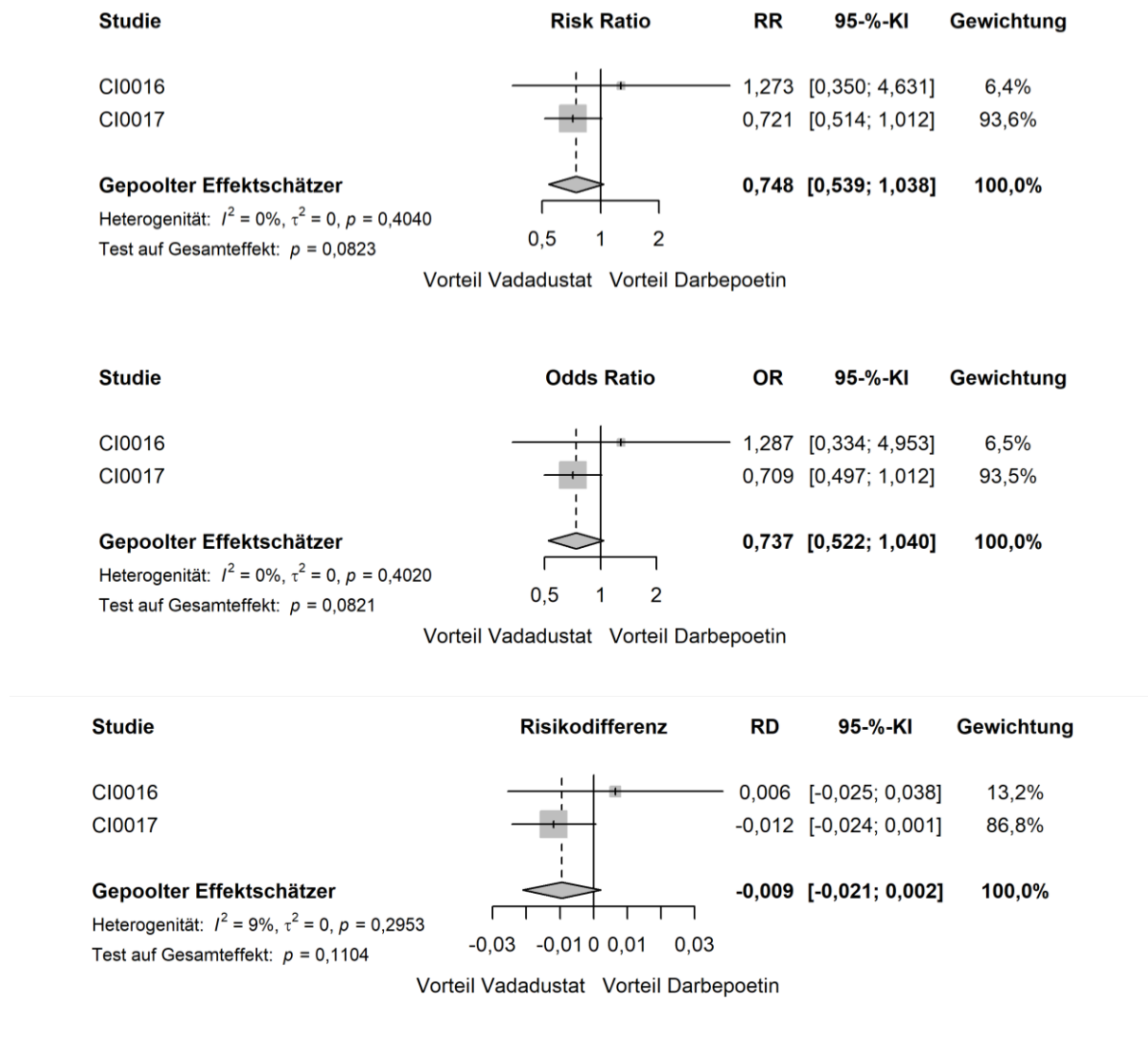


Abbildung 4-35: Forest Plots der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für das UE von besonderem Interesse „Hyperkaliämie“

a) UE, unabhängig vom Schweregrad; b) schwere UE; c) SUE.

Tabelle 4-78: Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für das UE von besonderem Interesse „Hyperkaliämie“

<b>Meta-Analyse - UE von besonderem Interesse - Hyperkaliämie</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95%-KI]</b>	<b>OR [95%-KI]</b>	<b>RD [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<i>Hyperkaliämie: UE, unabhängig vom Schweregrad</i>						
Vadadustat	1947	168 (8,6)	0,80 [0,66; 0,97]	0,78 [0,63; 0,97]	-0,02 [-0,04; 0,00]	<b>0,0252</b>
Darbepoetin	1955	208 (10,6)				
<i>Hyperkaliämie: schwere UE</i>						
Vadadustat	1947	41 (2,1)	0,77 [0,52; 1,15]	0,77 [0,51; 1,16]	-0,01 [-0,02; 0,00]	0,2084
Darbepoetin	1955	53 (2,7)				
<i>Hyperkaliämie: SUE</i>						
Vadadustat	1947	60 (3,1)	0,75 [0,54; 1,04]	0,74 [0,52; 1,04]	-0,01 [-0,02; 0,00]	0,0823
Darbepoetin	1955	80 (4,1)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum RR, Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

Die Meta-Analyse für das UE von besonderem Interesse „Hyperkaliämie“ bestätigt die Ergebnisse der Studie CI-0017. Wie aus Tabelle 4-78 hervorgeht, zeigt sich in der meta-analytischen Zusammenfassung analog zu den Ergebnissen der CI-0017 für UE zur „Hyperkaliämie“ ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Vadadustat (RR [95%-KI]: 0,80 [0,66; 0,97],  $p = 0,0252$ ). Dabei traten entsprechende Ereignisse bei 8,6 % der Vadadustat und 10,6 % der Darbepoetin behandelten Patienten auf.

Im Hinblick auf schwere UE sowie SUE zur „Hyperkaliämie“ zeigen sich in der Meta-Analyse analog zu den Ergebnissen der beiden Einzelstudien keine statistisch signifikanten Unterschiede (RR [95%-KI]: 0,77 [0,52; 1,15],  $p = 0,2084$  bzw. RR [95%-KI]: 0,75 [0,54; 1,04],  $p = 0,0823$ ). In der meta-analytischen Zusammenfassung traten schwere UE zur „Hyperkaliämie“ bei 2,1 % bzw. 2,7 %, SUE zur „Hyperkaliämie“ bei 3,1 % bzw. 4,1 % der Vadadustat bzw. Darbepoetin behandelten Patienten auf.

### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien CI-0016 und CI-0017 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Somit ist ebenfalls eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.

#### 4.3.1.3.1.3.4.3 Verschlechterung der Hypertonie

Stellen Sie die Ergebnisse für die UE von besonderem Interesse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Gesamtraten für das UE von besonderem Interesse „Verschlechterung der Hypertonie“ getrennt nach UE (unabhängig vom Schweregrad), schweren UE und SUE dargestellt. Dabei wurden in Tabelle 4-79 die Ergebnisse der Studie CI-0016, in Tabelle 4-80 die Ergebnisse der Studie CI-0017 abgebildet.

Tabelle 4-79: Ergebnisse für das UE von besonderem Interesse „Verschlechterung der Hypertonie“ aus der Studie CI-0016 für das zu bewertende Arzneimittel

CI-0016 - UE von besonderem Interesse – Verschlechterung der Hypertonie						
Gesamtpopulation (Safety)						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
<i>Verschlechterung der Hypertonie: UE, unabhängig vom Schweregrad</i>						
Vadadustat	179	41 (22,9)	1,21 [0,82; 1,79]	1,28 [0,76; 2,15]	0,04 [-0,05; 0,14]	0,3478
Darbepoetin	186	35 (18,8)				
<i>Verschlechterung der Hypertonie: schwere UE</i>						
Vadadustat	179	7 (3,9)	1,84 [0,55; 6,12]	1,90 [0,54; 6,67]	0,02 [-0,02; 0,06]	0,3118
Darbepoetin	186	4 (2,1)				
<i>Verschlechterung der Hypertonie: SUE</i>						
Vadadustat	179	10 (5,6)	1,27 [0,53; 3,04]	1,31 [0,49; 3,49]	0,01 [-0,04; 0,06]	0,5914
Darbepoetin	186	8 (4,3)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR und OR und unstratifizierte Berechnung von RD, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

Tabelle 4-80: Ergebnisse für das UE von besonderem Interesse „Verschlechterung der Hypertonie“ aus der Studie CI-0017 für das zu bewertende Arzneimittel

<b>CI-0017 - UE von besonderem Interesse – Verschlechterung der Hypertonie</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95%-KI]</b>	<b>OR [95%-KI]</b>	<b>RD [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<i>Verschlechterung der Hypertonie: UE, unabhängig vom Schweregrad</i>						
Vadadustat	1768	276 (15,6)	0,80 [0,70; 0,93]	0,77 [0,64; 0,91]	-0,04 [-0,07; -0,01]	<b>0,0027</b>
Darbepoetin	1769	342 (19,3)				
<i>Verschlechterung der Hypertonie: schwere UE</i>						
Vadadustat	1768	45 (2,5)	0,83 [0,56; 1,22]	0,82 [0,55; 1,23]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0,3462
Darbepoetin	1769	54 (3,1)				
<i>Verschlechterung der Hypertonie: SUE</i>						
Vadadustat	1768	63 (3,6)	0,87 [0,63; 1,22]	0,87 [0,61; 1,23]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0,4231
Darbepoetin	1769	72 (4,1)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR und OR und unstratifizierte Berechnung von RD, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

In der Studie CI-0016 zeigen sich keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede für UE (RR [95%-KI]: 1,21 [0,82; 1,79],  $p = 0,3478$ ), schwere UE (RR [95%-KI]: 1,84 [0,55; 6,12],  $p = 0,3118$ ) sowie SUE (RR [95%-KI]: 1,27 [0,53; 3,04],  $p = 0,5914$ ) zur „Verschlechterung der Hypertonie“. Dabei trat ein UE (unabhängig vom Schweregrad) zur „Verschlechterung der Hypertonie“ in der Studie CI-0016 bei 22,9 % der Patienten im Vadadustat- und 18,8 % der Patienten im Darbepoetin-Arm ein. Schwere UE zur „Verschlechterung der Hypertonie“ traten in der Studie CI-0016 bei 3,9 % bzw. 2,1 %, SUE zur „Verschlechterung der Hypertonie“ bei 5,6 % bzw. 4,3 % der Vadadustat bzw. Darbepoetin behandelten Patienten ein.

Hingegen zeigt sich in der Studie CI-0017, welche eine etwa 10-fach größere Studienpopulation aufwies, ein statistisch signifikanter Vorteil für Vadadustat im Hinblick auf die Gesamtrate der UE zur „Verschlechterung der Hypertonie“ (RR [95%-KI]: 0,80 [0,70; 0,93],  $p = 0,0027$ ), wobei 15,6 % der Vadadustat und 19,3 % der Darbepoetin behandelten Patienten betroffen waren.

Im Hinblick auf schwere UE bzw. SUE zur „Verschlechterung der Hypertonie“ zeigen sich in der Studie CI-0017 keine signifikanten Behandlungsunterschiede (RR [95%-KI]: 0,83 [0,56; 1,22],  $p = 0,3462$  bzw. RR [95%-KI]: 0,87 [0,63; 1,22],  $p = 0,4231$ ). Dabei traten schwere UE zur „Verschlechterung der Hypertonie“ bei 2,5 % bzw. 3,1 %, SUE zur „Verschlechterung der Hypertonie“ bei 3,6 % bzw. 4,1 % der Patienten im Vadadustat- bzw. Darbepoetin-Arm auf.

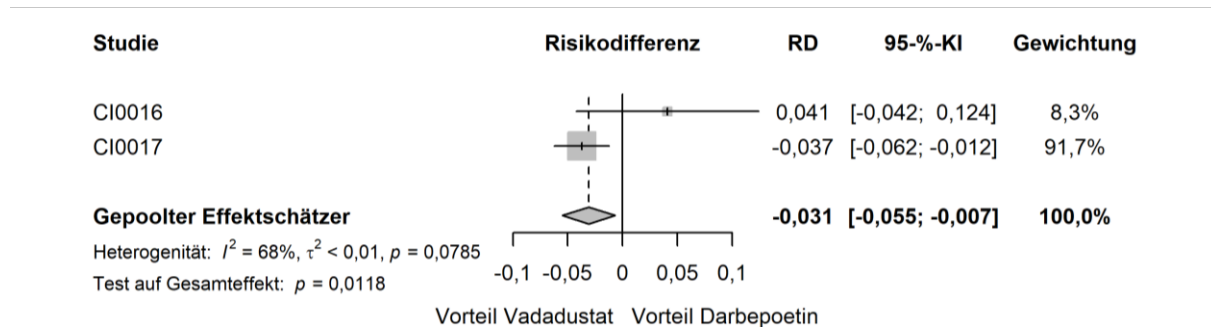
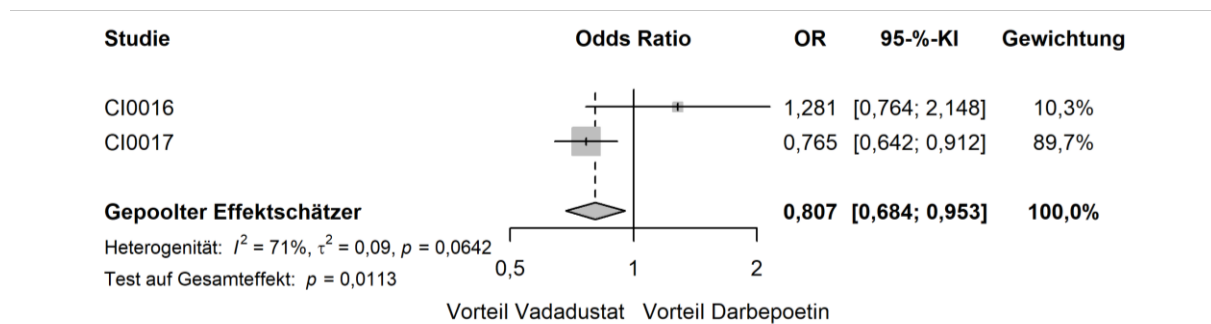
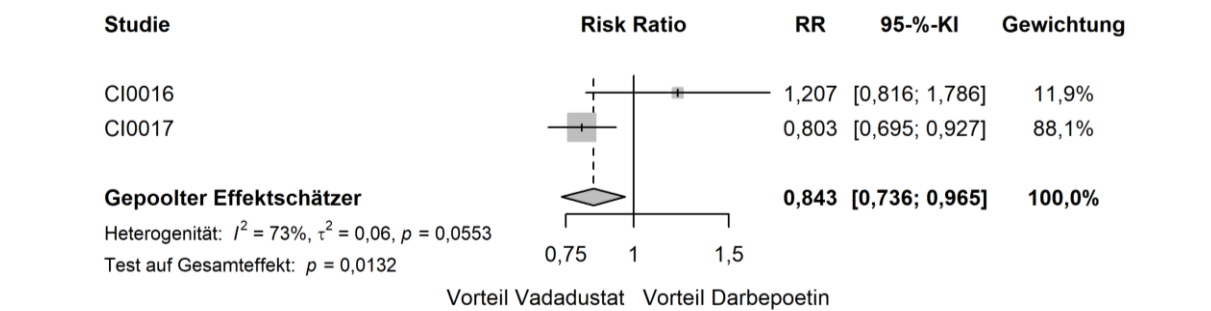
*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

### **Meta-Analyse**

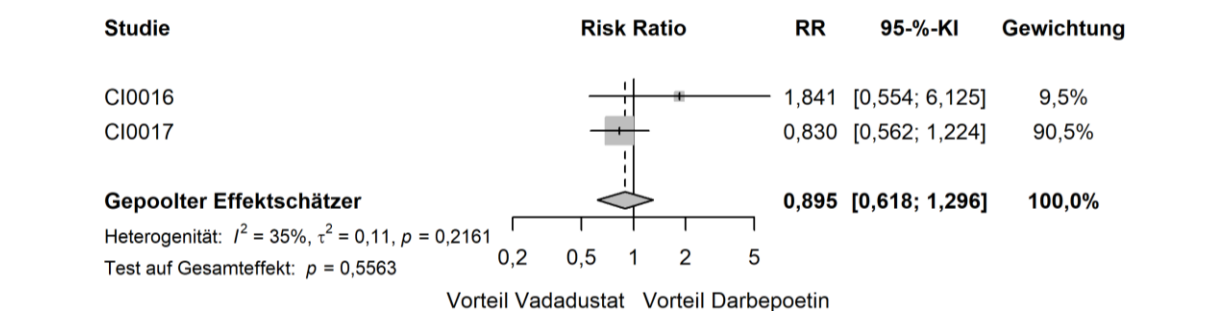
Da die Studien CI-0016 und CI-0017 die gleiche Fragestellung adressieren und eine ausreichende methodische und medizinische Vergleichbarkeit aufweisen, ist im Folgenden eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse des UE von besonderem Interesse „Verschlechterung der Hypertonie“ dargestellt. Detaillierte Angaben zur Methodik der durchgeführten Meta-Analyse sind unter Abschnitt 4.2.5.3 angegeben.

Die Beurteilung der Heterogenität erfolgte anhand der Berechnung des Cochrans Q,  $I^2$  und der Between-Study-Varianz. Da sich anhand der Heterogenitätstests keine Heterogenität für die betrachteten Effektschätzer zeigte ( $I^2 = 0 \%$ ,  $\tau^2 = 0 \%$ ,  $p > 0,05$ ), ist die nachfolgende meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse sachgerecht (Abbildung 4-36).

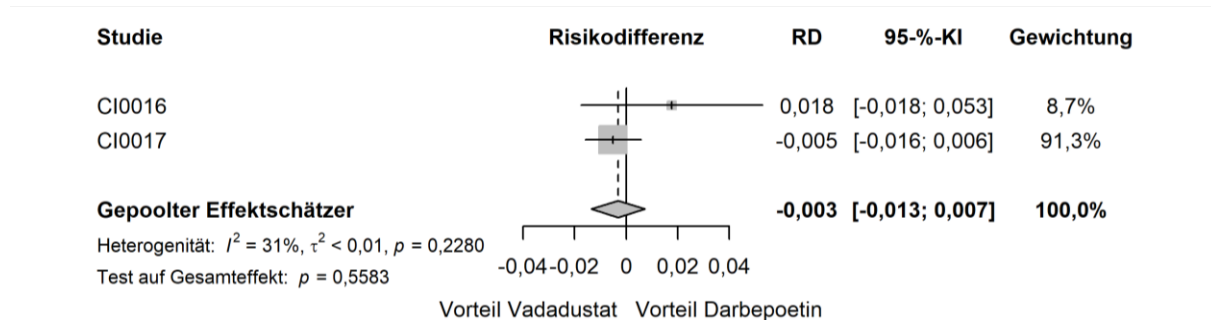
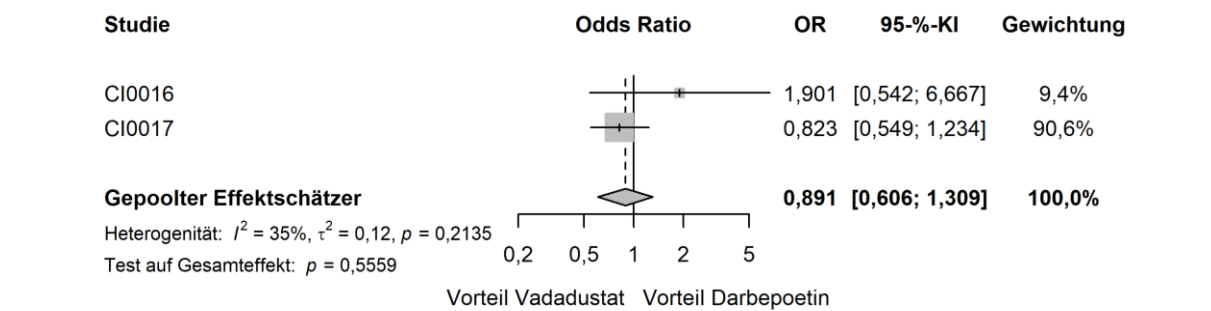
a)



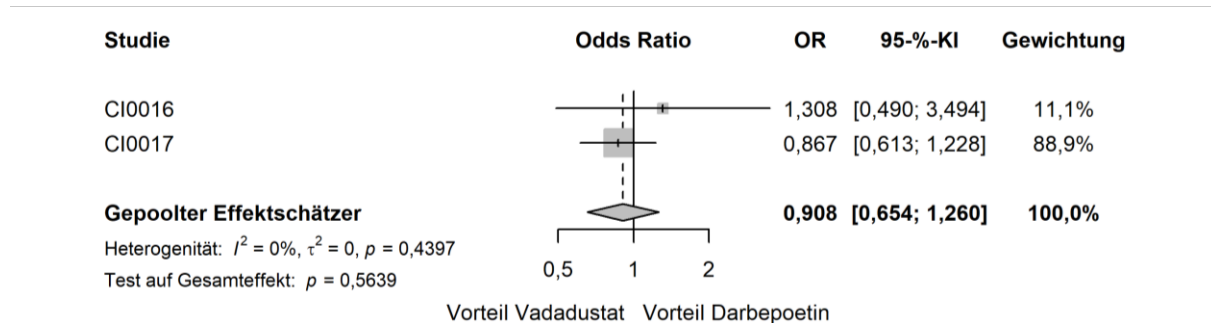
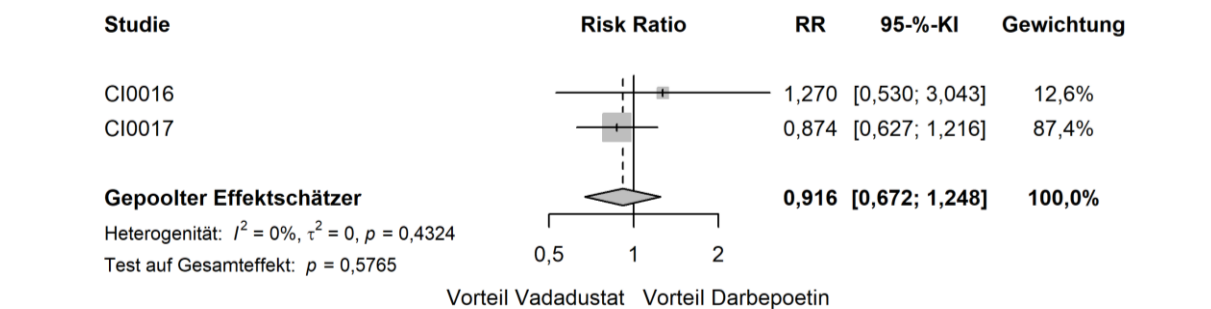
b)







c)



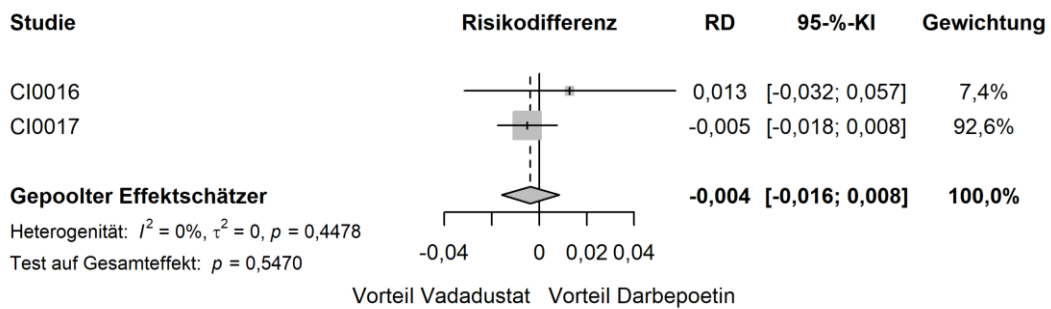


Abbildung 4-36: Forest Plots der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für das UE von besonderem Interesse „Verschlechterung der Hypertonie“

a) UE, unabhängig vom Schweregrad; b) schwere UE; c) SUE.

Tabelle 4-81: Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für das UE von besonderem Interesse „Verschlechterung der Hypertonie“

Meta-Analyse - UE von besonderem Interesse – Verschlechterung der Hypertonie						
Gesamtpopulation (Safety)						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
<i>Verschlechterung der Hypertonie: UE, unabhängig vom Schweregrad</i>						
Vadadustat	1947	317 (16,3)	0,84 [0,74; 0,96]	0,81 [0,68; 0,95]	-0,03 [-0,05; -0,01]	<b>0,0132</b>
Darbeopetin	1955	377 (19,3)				
<i>Verschlechterung der Hypertonie: schwere UE</i>						
Vadadustat	1947	52 (2,7)	0,89 [0,62; 1,30]	0,89 [0,61; 1,31]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,5563
Darbeopetin	1955	58 (3,0)				
<i>Verschlechterung der Hypertonie: SUE</i>						
Vadadustat	1947	73 (3,8)	0,92 [0,67; 1,25]	0,91 [0,65; 1,26]	0,00 [-0,02; 0,01]	0,5765
Darbeopetin	1955	80 (4,1)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum RR, Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

Die Meta-Analyse für das UE von besonderem Interesse „Verschlechterung der Hypertonie“ bestätigt die Ergebnisse der Studie CI-0017. Wie aus Tabelle 4-81 hervorgeht, zeigt sich in der meta-analytischen Zusammenfassung analog zu den Ergebnissen der CI-0017 ein statistisch

signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Vadadustat für UE zur „Verschlechterung der Hypertonie“ (RR [95%-KI]: 0,84 [0,74; 0,96],  $p = 0,0132$ ). Dabei traten entsprechende Ereignisse bei 16,3 % der Vadadustat und 19,3 % der Darbeopetin behandelten Patienten auf.

Im Hinblick auf schwere UE sowie SUE zur „Verschlechterung der Hypertonie“ zeigen sich in der Meta-Analyse analog zu den Ergebnissen der beiden Einzelstudien keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede (RR [95%-KI]: 0,89 [0,62; 1,30],  $p = 0,5563$  bzw. RR [95%-KI]: 0,92 [0,67; 1,25],  $p = 0,5765$ ). In der meta-analytischen Zusammenfassung traten schwere UE zur „Verschlechterung der Hypertonie“ bei 2,7 % bzw. 3,0 %, SUE zur „Verschlechterung der Hypertonie“ bei 3,8 % bzw. 4,1 % der Vadadustat bzw. Darbeopetin behandelten Patienten auf.

### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien CI-0016 und CI-0017 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Somit ist ebenfalls eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.

#### 4.3.1.3.1.3.4.4 Lebertoxizität

*Stellen Sie die Ergebnisse für die UE von besonderem Interesse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Gesamtraten für das UE von besonderem Interesse „Lebertoxizität“ getrennt nach UE (unabhängig vom Schweregrad), schweren UE und SUE dargestellt. Dabei wurden in Tabelle 4-82 die Ergebnisse der Studie CI-0016, in Tabelle 4-83 die Ergebnisse der Studie CI-0017 abgebildet.

Tabelle 4-82: Ergebnisse für das UE von besonderem Interesse „Lebertoxizität“ aus der Studie CI-0016 für das zu bewertende Arzneimittel

CI-0016 - UE von besonderem Interesse - Lebertoxizität						
Gesamtpopulation (Safety)						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
<i>Lebertoxizität: UE, unabhängig vom Schweregrad</i>						
Vadadustat	179	9 (5,0)	0,76 [0,33; 1,76]	0,75 [0,31; 1,82]	-0,02 [-0,08; 0,04]	0,5279
Darbeopetin	186	13 (7,0)				

<b>CI-0016 - UE von besonderem Interesse - Lebertoxizität</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95%-KI]</b>	<b>OR [95%-KI]</b>	<b>RD [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<i>Lebertoxizität: schwere UE</i>						
Vadadustat	179	2 (1,1)	1,02 [0,15; 7,10]	1,02 [0,14; 7,43]	0,00 [-0,02; 0,02]	0,9819
Darbepoetin	186	2 (1,1)				
<i>Lebertoxizität: SUE</i>						
Vadadustat	179	5 (2,8)	0,94 [0,27; 3,30]	0,94 [0,27; 3,26]	0,00 [-0,04; 0,04]	0,9264
Darbepoetin	186	6 (3,2)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR und OR und unstratifizierte Berechnung von RD, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

Tabelle 4-83: Ergebnisse für das UE von besonderem Interesse „Lebertoxizität“ aus der Studie CI-0017 für das zu bewertende Arzneimittel

<b>CI-0017 - UE von besonderem Interesse - Lebertoxizität</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95%-KI]</b>	<b>OR [95%-KI]</b>	<b>RD [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<i>Lebertoxizität: UE, unabhängig vom Schweregrad</i>						
Vadadustat	1768	125 (7,1)	0,97 [0,76; 1,23]	0,96 [0,75; 1,25]	0,00 [-0,02; 0,02]	0,7842
Darbepoetin	1769	128 (7,2)				
<i>Lebertoxizität: schwere UE</i>						
Vadadustat	1768	22 (1,2)	0,95 [0,53; 1,70]	0,95 [0,53; 1,72]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,8691
Darbepoetin	1769	23 (1,3)				
<i>Lebertoxizität: SUE</i>						
Vadadustat	1768	45 (2,5)	0,98 [0,65; 1,46]	0,98 [0,64; 1,48]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,9063
Darbepoetin	1769	46 (2,6)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR und OR und unstratifizierte Berechnung von RD, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						

CI-0017 - UE von besonderem Interesse - Lebertoxizität						
Gesamtpopulation (Safety)						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

Für die Gesamtrate des UE von besonderem Interesse „Lebertoxizität“ zeigen sich in beiden Einzelstudien keine signifikanten Behandlungsunterschiede unabhängig von der Betrachtung auf Ebene der UE (unabhängig vom Schweregrad), der schweren UE oder der SUE.

UE (unabhängig vom Schweregrad) zur „Lebertoxizität“ traten in den Studien CI-0016 bzw. CI-0017 mit Ereignissen bei 5,0 % bzw. 7,1 % der Patienten im Vadadustat-Arm und 7,0 % bzw. 7,2 % der Patienten im Darbepoetin-Arm vergleichbar häufig auf (RR [95%-KI]: 0,76 [0,33; 1,76],  $p = 0,5279$  in der Studie CI-0016 bzw. RR [95%-KI]: 0,97 [0,76; 1,23],  $p = 0,7842$  in der Studie CI-0017).

Schwere UE zur „Lebertoxizität“ traten in der Studie CI-0016 lediglich bei jeweils zwei Patienten ( $\cong$  jeweils 1,1 %) pro Behandlungsarm auf. Daraus ergibt sich ein RR [95%-KI] von 1,02 [0,15; 7,10] mit  $p = 0,9819$ . In der Studie CI-0017 erlitt mit 1,2 % der Patienten im Vadadustat- und 1,3 % der Patienten im Darbepoetin-Arm ein vergleichbarer Patientenanteil ein schwereres UE zur „Lebertoxizität“. Somit war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ebenfalls nicht signifikant (RR [95%-KI]: 0,95 [0,53; 1,70],  $p = 0,6891$ ).

SUE zur „Lebertoxizität“ traten ebenfalls in den Studien CI-0016 und CI-0017 mit 2,8 % bzw. 2,5 % im Vadadustat-Arm und 3,2 % bzw. 2,6 % im Darbepoetin-Arm vergleichbar häufig auf. Infolgedessen zeigt sich in beiden Studien kein signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 0,94 [0,27; 3,30],  $p = 0,9264$  in der Studie CI-0016 bzw. RR [95%-KI]: 0,98 [0,65; 1,46],  $p = 0,9063$  in der Studie CI-0017).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

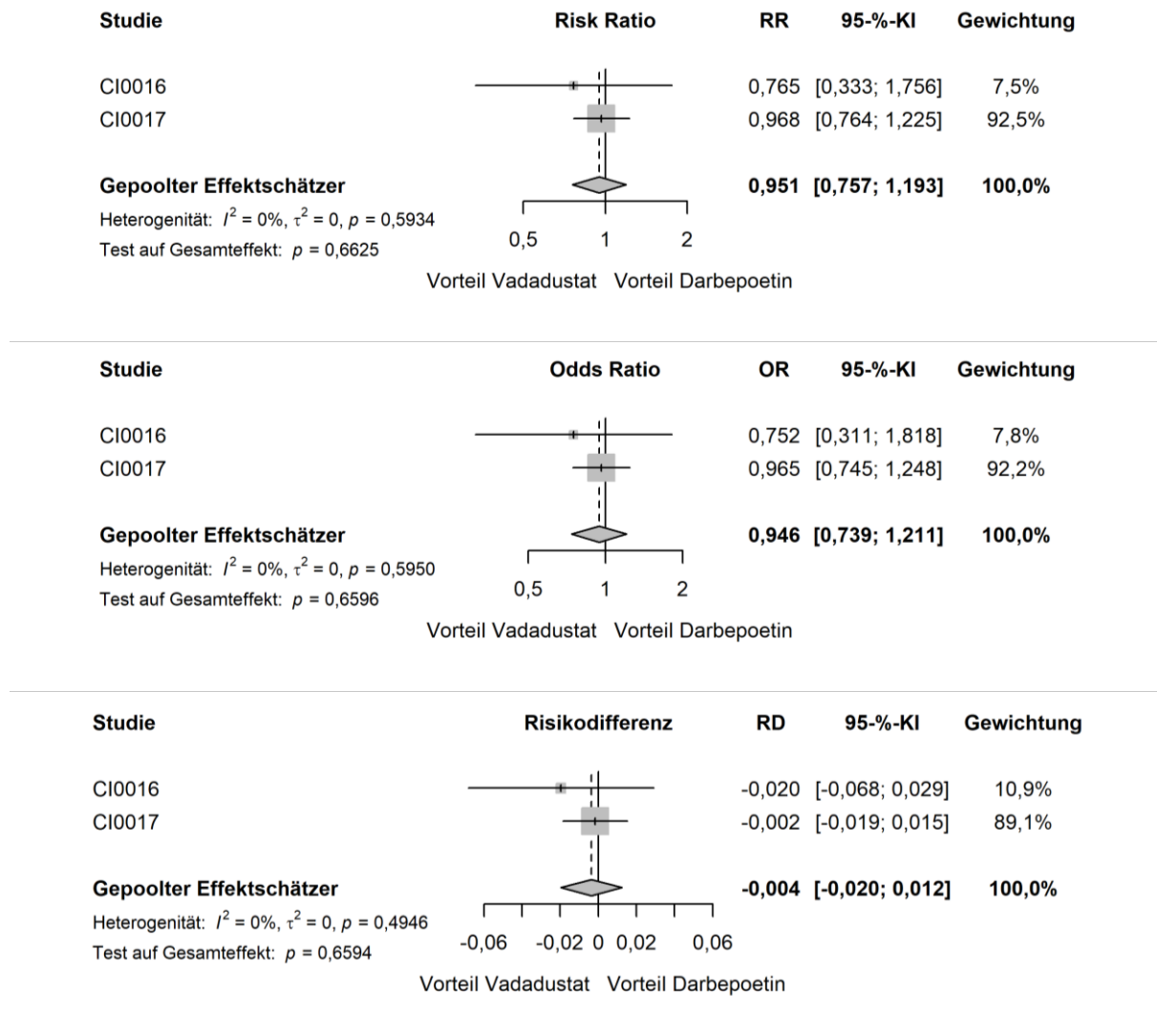
## Meta-Analyse

Da die Studien CI-0016 und CI-0017 die gleiche Fragestellung adressieren und eine ausreichende methodische und medizinische Vergleichbarkeit aufweisen, ist im Folgenden eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse des UE von besonderem Interesse

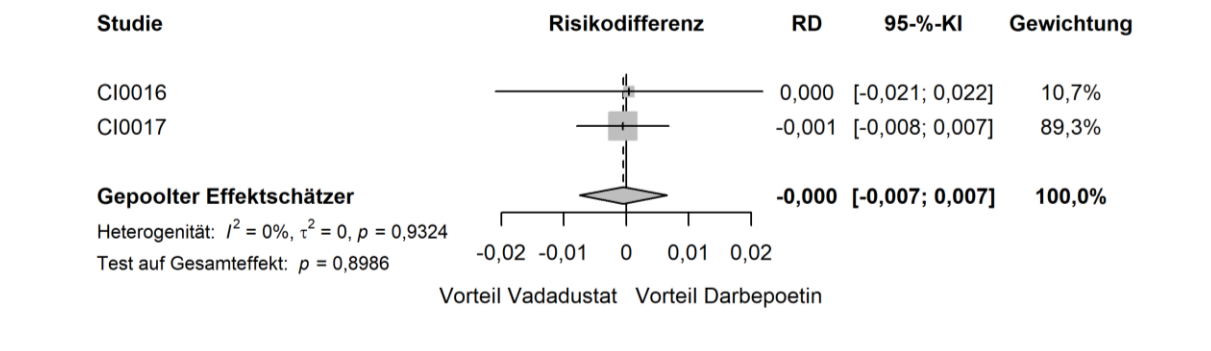
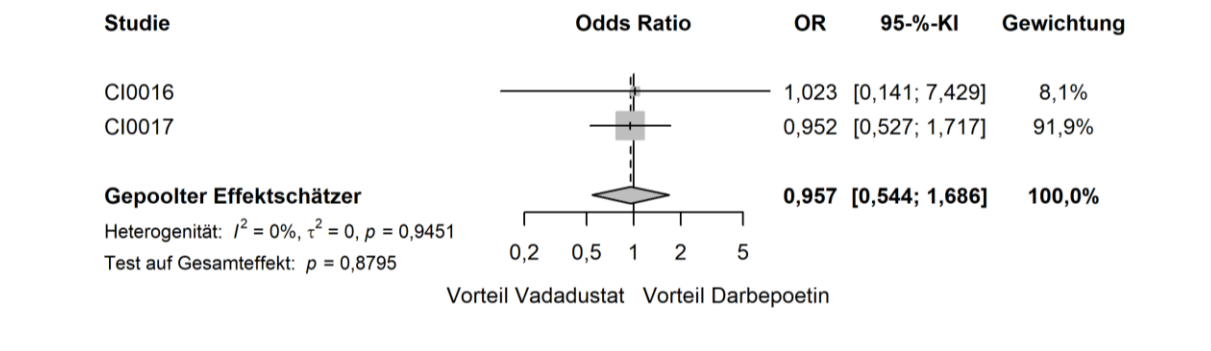
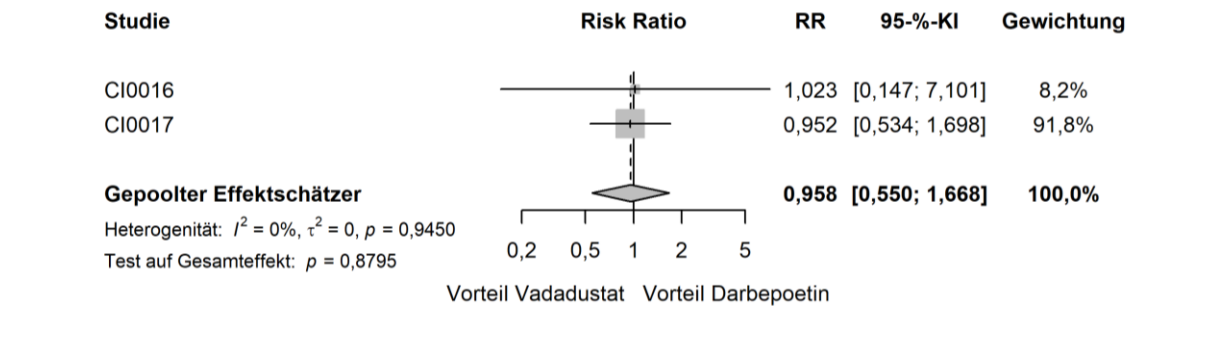
„Lebertoxizität“ dargestellt. Detaillierte Angaben zur Methodik der durchgeführten Meta-Analyse sind unter Abschnitt 4.2.5.3 angegeben.

Die Beurteilung der Heterogenität erfolgte anhand der Berechnung des Cochrans Q,  $I^2$  und der Between-Study-Varianz. Da sich anhand der Heterogenitätstests keine Heterogenität für die betrachteten Effektschätzer zeigte ( $I^2 = 0\%$ ,  $\tau^2 = 0\%$ ,  $p > 0,05$ ), ist die nachfolgende meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse sachgerecht (Abbildung 4-37).

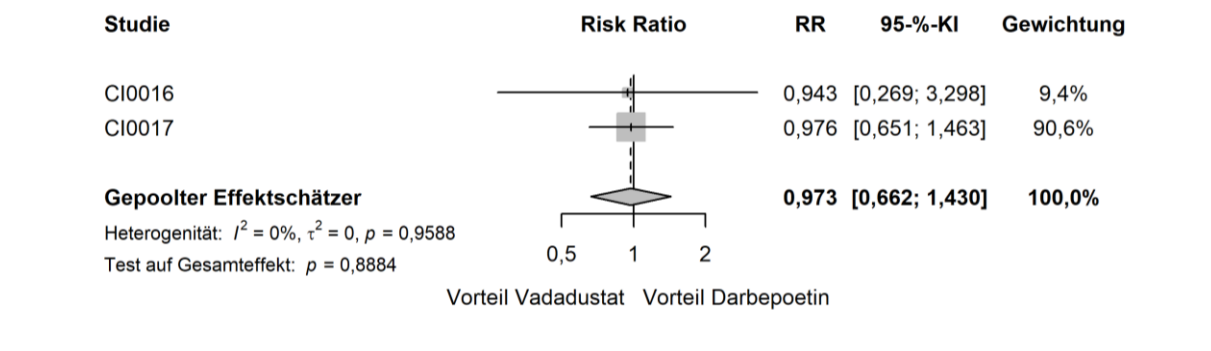
a)



b)



c)



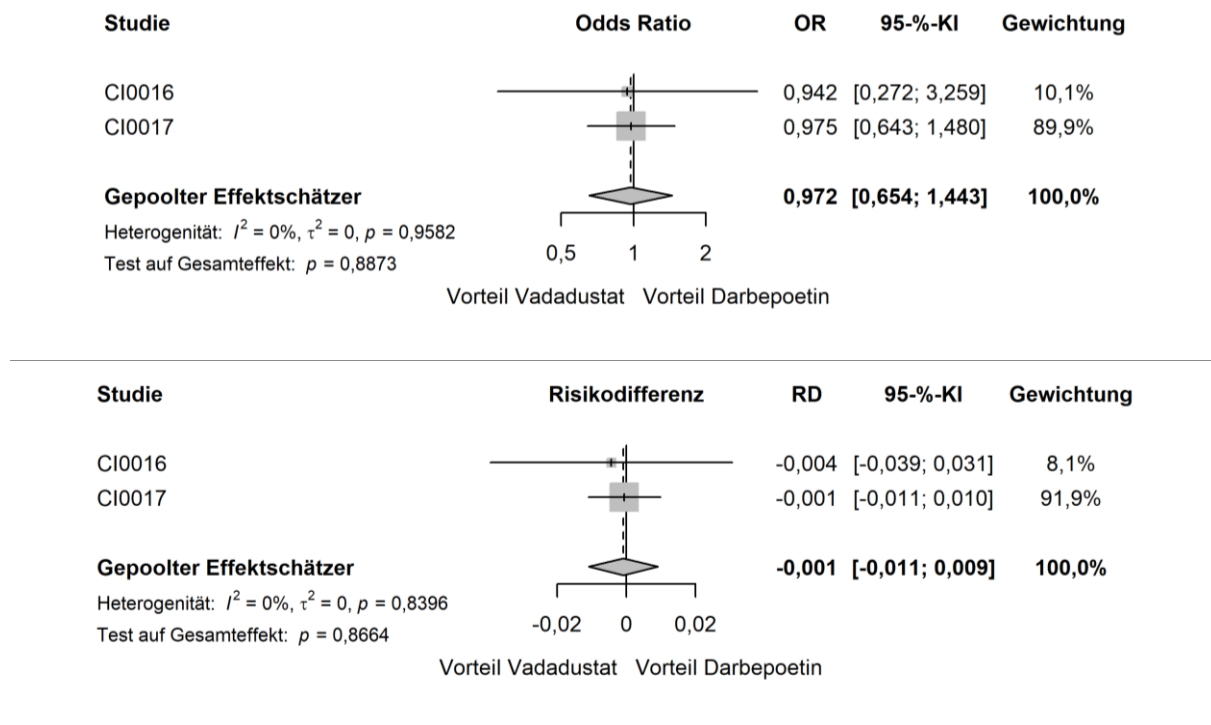


Abbildung 4-37: Forest Plots der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für das UE von besonderem Interesse „Lebertoxizität“

a) UE, unabhängig vom Schweregrad; b) schwere UE; c) SUE.

Tabelle 4-84: Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für das UE von besonderem Interesse „Lebertoxizität“

Meta-Analyse - UE von besonderem Interesse - Lebertoxizität						
Gesamtpopulation (Safety)						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
<i>Lebertoxizität: UE, unabhängig vom Schweregrad</i>						
Vadadustat	1947	134 (6,9)	0,95 [0,76; 1,19]	0,95 [0,74; 1,21]	0,00 [-0,02; 0,01]	0,6625
Darbeoetin	1955	141 (7,2)				
<i>Lebertoxizität: schwere UE</i>						
Vadadustat	1947	24 (1,2)	0,96 [0,55; 1,67]	0,96 [0,54; 1,69]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,8795
Darbeoetin	1955	25 (1,3)				



Meta-Analyse - UE von besonderem Interesse - Lebertoxizität						
Gesamtpopulation (Safety)						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
<i>Lebertoxizität: SUE</i>						
Vadadustat	1947	50 (2,6)	0,97 [0,66; 1,43]	0,97 [0,65; 1,44]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,8884
Darbepoetin	1955	52 (2,7)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum RR, Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

Die Meta-Analyse für das UE von besonderem Interesse „Lebertoxizität“ bestätigt die Ergebnisse der beiden Einzelstudien CI-0016 und CI-0017. Wie aus Tabelle 4-84 hervorgeht, zeigen sich keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede für UE (RR [95%-KI]: 0,95 [0,76; 1,19],  $p = 0,6625$ ), schwere UE (RR [95%-KI]: 0,96 [0,55; 1,67],  $p = 0,8795$ ) sowie SUE (RR [95%-KI]: 0,97 [0,66; 1,43],  $p = 0,8884$ ) für „Lebertoxizität“. Dabei traten UE zur „Lebertoxizität“ bei 6,9 % bzw. 7,2 %, schwere UE zur „Lebertoxizität“ bei 1,2 % bzw. 1,2 % und SUE zur „Lebertoxizität“ bei 2,6 % bzw. 2,7 % der gepoolten Vadadustat bzw. Darbepoetin behandelten Patienten auf.

### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien CI-0016 und CI-0017 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Somit ist ebenfalls eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.

#### 4.3.1.3.1.3.4.5 Pulmonale Hypertonie

*Stellen Sie die Ergebnisse für die UE von besonderem Interesse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Gesamtraten für das UE von besonderem Interesse „Pulmonale Hypertonie“ getrennt nach UE (unabhängig vom Schweregrad), schweren UE und SUE dargestellt. Dabei wurden in Tabelle 4-85 die Ergebnisse der Studie CI-0016, in Tabelle 4-86 die Ergebnisse der Studie CI-0017 abgebildet.

Tabelle 4-85: Ergebnisse für das UE von besonderem Interesse „Pulmonale Hypertonie“ aus der Studie CI-0016 für das zu bewertende Arzneimittel

<b>CI-0016 - UE von besonderem Interesse – Pulmonale Hypertonie</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95%-KI]</b>	<b>OR [95%-KI]</b>	<b>RD [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<i>Pulmonale Hypertonie: UE, unabhängig vom Schweregrad</i>						
Vadadustat	179	1 (0,6)	0,35 [0,02; 6,65]	0,35 [0,02; 6,36]	-0,01 [-0,03; 0,02]	0,4635
Darbepoetin	186	2 (1,1)				
<i>Pulmonale Hypertonie: schwere UE</i>						
Vadadustat	179	0 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0,3230
Darbepoetin	186	1 (0,5)				
<i>Pulmonale Hypertonie: SUE</i>						
Vadadustat	179	0 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0,3230
Darbepoetin	186	1 (0,5)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR und OR und unstratifizierte Berechnung von RD, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht auswertbar						

Tabelle 4-86: Ergebnisse für das UE von besonderem Interesse „Pulmonale Hypertonie“ aus der Studie CI-0017 für das zu bewertende Arzneimittel

<b>CI-0017 - UE von besonderem Interesse – Pulmonale Hypertonie</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95%-KI]</b>	<b>OR [95%-KI]</b>	<b>RD [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<i>Pulmonale Hypertonie: UE, unabhängig vom Schweregrad</i>						
Vadadustat	1768	49 (2,8)	0,90 [0,62; 1,31]	0,90 [0,60; 1,33]	0,00 [-0,02; 0,01]	0,5842
Darbepoetin	1769	54 (3,1)				
<i>Pulmonale Hypertonie: schwere UE</i>						
Vadadustat	1768	15 (0,8)	1,87 [0,79; 4,40]	1,88 [0,79; 4,45]	0,00 [0,00; 0,01]	0,1459
Darbepoetin	1769	8 (0,4)				

CI-0017 - UE von besonderem Interesse – Pulmonale Hypertonie						
Gesamtpopulation (Safety)						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
<i>Pulmonale Hypertonie: SUE</i>						
Vadadustat	1768	15 (0,8)	1,36 [0,62; 2,95]	1,36 [0,62; 2,98]	0,00 [0,00; 0,01]	0,4391
Darbepoetin	1769	11 (0,6)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR und OR und unstratifizierte Berechnung von RD, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

In der Studie CI-0016 waren Ereignisse zur „Pulmonalen Hypertonie“ unabhängig von der Betrachtung von UE (unabhängig vom Schweregrad), schweren UE und SUE in beiden Studienarmen nur sehr selten. So trat ein UE (unabhängig vom Schweregrad) zur „Pulmonalen Hypertonie“ im Vadadustat-Arm bei nur einem Patienten ( $\hat{=} 0,6 \%$ ), im Darbepoetin-Arm bei nur zwei Patienten ( $\hat{=} 1,1 \%$ ) ein. Somit besteht kein signifikanter Unterschied (RR [95%-KI]: 0,35 [0,02; 6,65],  $p = 0,4635$ ). In Bezug auf schwere UE sowie SUE zur „Pulmonalen Hypertonie“ traten Ereignisse in der Studie CI-0016 bei nur jeweils einem Patienten im Darbepoetin-Arm und bei keinem Patienten im Vadadustat-Arm ein. Somit besteht in beiden Fällen kein signifikanter Behandlungseffekt ( $p = 0,3230$ ), wobei die Berechnung des RR nicht möglich war.

In der Studie CI-0017 trat ein UE zur „Pulmonalen Hypertonie“ im Vadadustat-Arm bei 2,8 % ein, während im Darbepoetin-Arm 3,1 % der Patienten betroffen waren. Folglich traten UE zur „Pulmonalen Hypertonie“ etwa gleich häufig auf und es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,90 [0,62; 1,31],  $p = 5842$ ). Schwere UE und SUE zur „Pulmonalen Hypertonie“ traten, analog zur Studie CI-0016, mit 0,8 % bzw. 0,4 % und 0,8 % bzw. 0,6 % bei den Vadadustat bzw. Darbepoetin behandelten Patienten nur sehr selten ein. Somit zeigen sich in der Studie CI-0017 ebenfalls keine signifikanten Behandlungseffekte für schwere UE (RR [95%-KI]: 1,87 [0,79; 4,40],  $p = 0,1459$ ) sowie SUE (RR [95%-KI]: 1,36 [0,62; 2,95],  $p = 0,4391$ ).

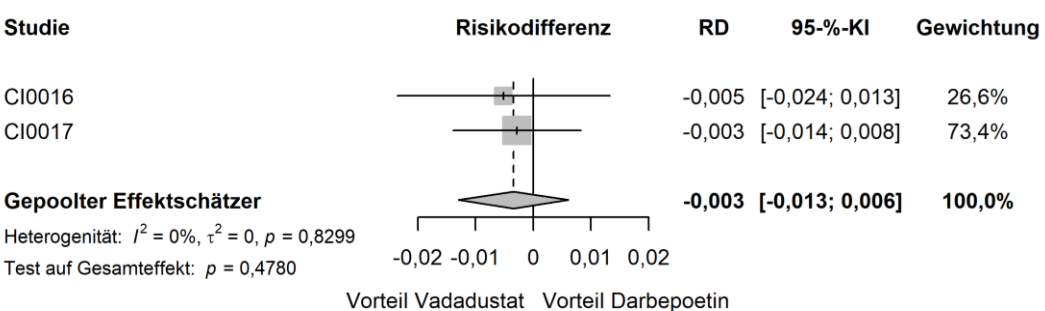
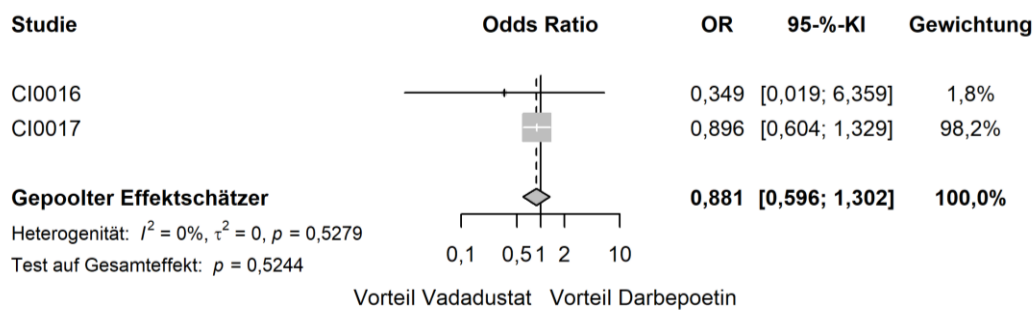
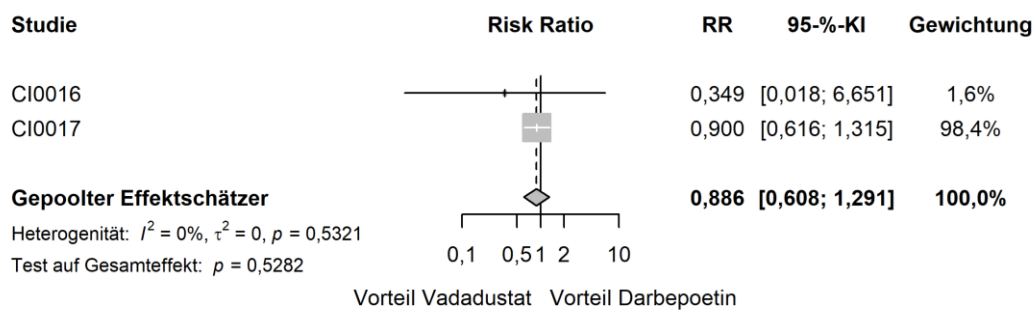
*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

**Meta-Analyse**

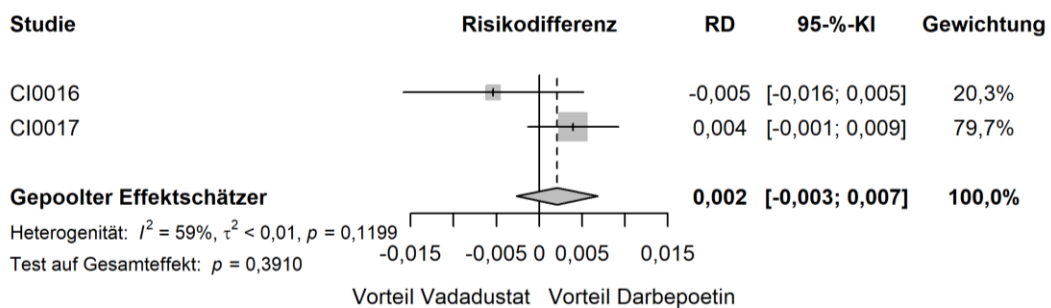
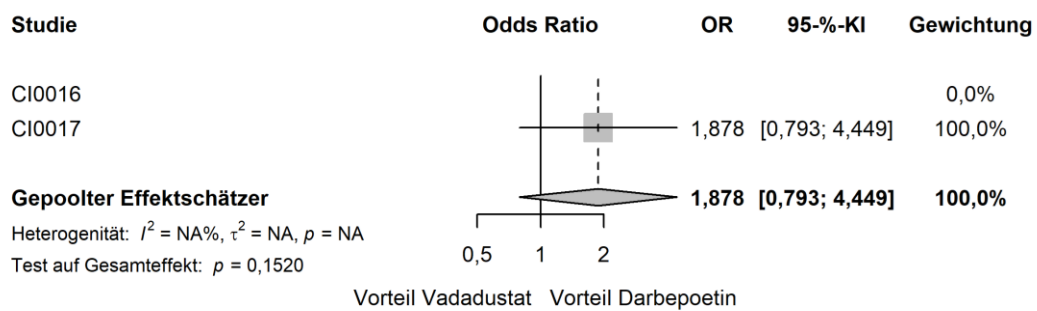
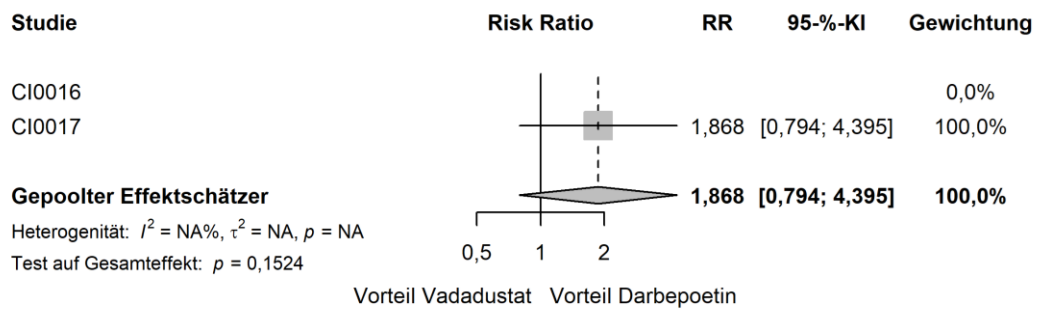
Da die Studien CI-0016 und CI-0017 die gleiche Fragestellung adressieren und eine ausreichende methodische und medizinische Vergleichbarkeit aufweisen, ist im Folgenden eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse des UE von besonderem Interesse „Pulmonale Hypertonie“ dargestellt. Detaillierte Angaben zur Methodik der durchgeführten Meta-Analyse sind unter Abschnitt 4.2.5.3 angegeben.

Die Beurteilung der Heterogenität erfolgte anhand der Berechnung des Cochrans Q, I<sup>2</sup> und der Between-Study-Varianz. Da sich anhand der Heterogenitätstests keine Heterogenität für die betrachteten Effektschätzer zeigte (I<sup>2</sup> = 0 %, τ<sup>2</sup> = 0 %, p > 0,05), ist die nachfolgende meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse sachgerecht (Abbildung 4-38).

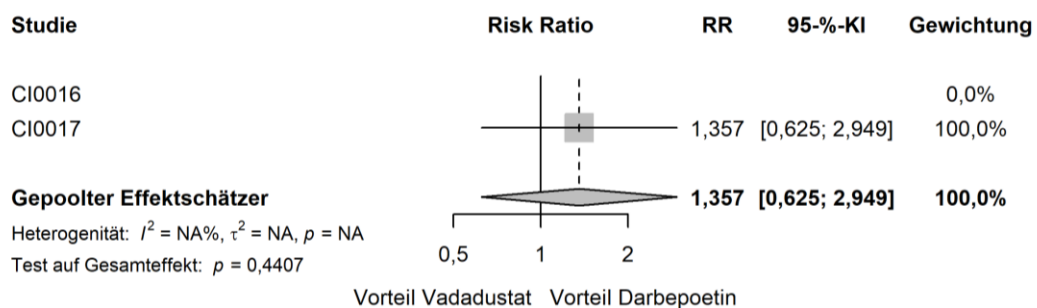
a)



b)



c)



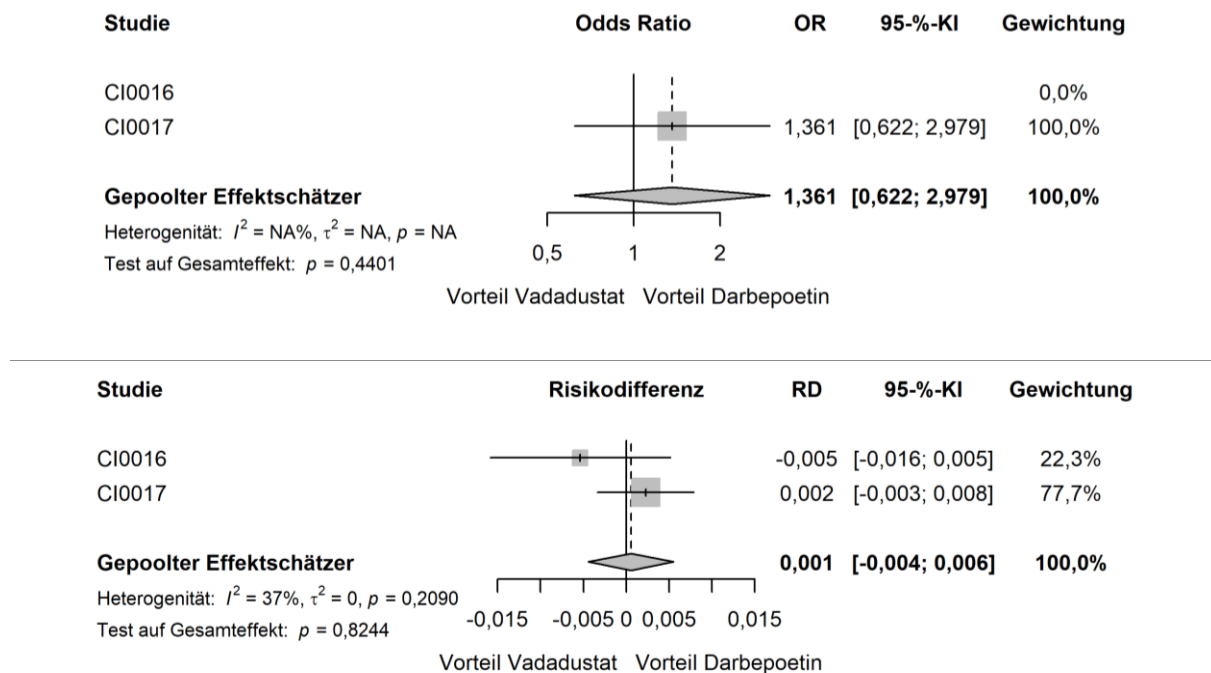


Abbildung 4-38: Forest Plots der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für das UE von besonderem Interesse „Pulmonale Hypertonie“

a) UE, unabhängig vom Schweregrad; b) schwere UE; c) SUE.

Tabelle 4-87: Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für das UE von besonderem Interesse „Pulmonale Hypertonie“

Meta-Analyse - UE von besonderem Interesse – Pulmonale Hypertonie						
Gesamtpopulation (Safety)						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
<i>Pulmonale Hypertonie: UE, unabhängig vom Schweregrad</i>						
Vadadustat	1947	50 (2,6)	0,89 [0,61; 1,29]	0,88 [0,60; 1,30]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,5282
Darbeopetin	1955	56 (2,9)				
<i>Pulmonale Hypertonie: schwere UE</i>						
Vadadustat	1947	15 (0,8)	1,87 [0,79; 4,40]	1,88 [0,79; 4,45]	0,00 [0,00; 0,01]	0,1524
Darbeopetin	1955	9 (0,5)				
<i>Pulmonale Hypertonie: SUE</i>						
Vadadustat	1947	15 (0,8)	1,36 [0,62; 2,95]	1,36 [0,62; 2,98]	0,00 [0,00; 0,01]	0,4407
Darbeopetin	1955	12 (0,6)				

<b>Meta-Analyse - UE von besonderem Interesse – Pulmonale Hypertonie</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95-%-KI]</b>	<b>OR [95-%-KI]</b>	<b>RD [95-%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum RR, Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

Die Meta-Analyse für das UE von besonderem Interesse „Pulmonale Hypertonie“ bestätigt die Ergebnisse der beiden Einzelstudien CI-0016 und CI-0017. Wie aus Tabelle 4-87 ersichtlich ist, traten in der meta-analytischen Zusammenfassung UE, schwere UE und SUE zum genannten UE von besonderem Interesse bei 2,6 % bzw. 2,9 %, 0,8 % bzw. 0,5 % und 0,8 % bzw. 0,6 % der Vadadustat bzw. Darbepoetin behandelten Patienten auf. Basierend auf der vergleichbaren Häufigkeit des Auftretens der Ereignisse zeigen sich keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede für UE (RR [95-%-KI]: 0,89 [0,61; 1,29],  $p = 0,5282$ ), schwere UE (RR [95-%-KI]: 1,87 [0,79; 4,40],  $p = 0,1524$ ) sowie SUE (RR [95-%-KI]: 1,36 [0,62; 2,95],  $p = 0,4407$ ) zur „Pulmonalen Hypertonie“. Dabei gilt es zu beachten, dass bei der Betrachtung der schweren UE sowie SUE zur „Pulmonalen Hypertonie“ die Studie CI-0016 aufgrund des Nichtauftretens der Ereignisse in jeweils einem Studienarm nicht in die Berechnung des RR miteinbezogen wurde. Dabei traten die genannten Ereignisse jeweils bei nur einem Patienten im Darbepoetin-Arm und bei keinem Patienten im Vadadustat-Arm auf.

### **Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien CI-0016 und CI-0017 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Somit ist ebenfalls eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.

#### **4.3.1.3.1.3.4.6 Herzklappenerkrankung**

*Stellen Sie die Ergebnisse für die UE von besonderem Interesse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Gesamtraten für das UE von besonderem Interesse „Herzklappenerkrankung“ getrennt nach UE (unabhängig vom Schweregrad), schweren UE und SUE dargestellt. Dabei wurden in Tabelle 4-88 die Ergebnisse der Studie CI-0016, in Tabelle 4-89 die Ergebnisse der Studie CI-0017 abgebildet.

Tabelle 4-88: Ergebnisse für das UE von besonderem Interesse „Herzklappenerkrankung“ aus der Studie CI-0016 für das zu bewertende Arzneimittel

<b>CI-0016 - UE von besonderem Interesse – Herzklappenerkrankung</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95%-KI]</b>	<b>OR [95%-KI]</b>	<b>RD [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<i>Herzklappenerkrankung: UE, unabhängig vom Schweregrad</i>						
Vadadustat	179	2 (1,1)	0,40 [0,08; 2,02]	0,39 [0,07; 1,99]	-0,02 [-0,06; 0,01]	0,2505
Darbepoetin	186	6 (3,2)				
<i>Herzklappenerkrankung: schwere UE</i>						
Vadadustat	179	1 (0,6)	0,51 [0,05; 5,44]	0,50 [0,04; 5,73]	-0,01 [-0,03; 0,02]	0,5729
Darbepoetin	186	2 (1,1)				
<i>Herzklappenerkrankung: SUE</i>						
Vadadustat	179	1 (0,6)	1,02 [0,07; 15,84]	1,02 [0,06; 16,93]	0,00 [-0,02; 0,02]	0,9866
Darbepoetin	186	1 (0,5)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR und OR und unstratifizierte Berechnung von RD, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

Tabelle 4-89: Ergebnisse für das UE von besonderem Interesse „Herzklappenerkrankung“ aus der Studie CI-0017 für das zu bewertende Arzneimittel

<b>CI-0017 - UE von besonderem Interesse – Herzklappenerkrankung</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95%-KI]</b>	<b>OR [95%-KI]</b>	<b>RD [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<i>Herzklappenerkrankung: UE, unabhängig vom Schweregrad</i>						
Vadadustat	1768	45 (2,5)	0,88 [0,59; 1,30]	0,87 [0,58; 1,31]	0,00 [-0,02; 0,01]	0,5170
Darbepoetin	1769	51 (2,9)				
<i>Herzklappenerkrankung: schwere UE</i>						
Vadadustat	1768	15 (0,8)	1,24 [0,58; 2,64]	1,24 [0,58; 2,67]	0,00 [0,00; 0,01]	0,5765
Darbepoetin	1769	12 (0,7)				



<b>CI-0017 - UE von besonderem Interesse – Herzklappenerkrankung</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95%-KI]</b>	<b>OR [95%-KI]</b>	<b>RD [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<i>Herzklappenerkrankung: SUE</i>						
Vadadustat	1768	10 (0,6)	1,11 [0,45; 2,72]	1,11 [0,45; 2,75]	0,00 [0,00; 0,01]	0,8220
Darbepoetin	1769	9 (0,5)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR und OR und unstratifizierte Berechnung von RD, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

Für die Gesamtrate des UE von besonderem Interesse „Herzklappenerkrankung“ zeigen sich in beiden Einzelstudien keine signifikanten Behandlungseffekte unabhängig von der Betrachtung auf Ebene der UE (unabhängig vom Schweregrad), der schweren UE oder der SUE.

UE (unabhängig vom Schweregrad) zur „Herzklappenerkrankung“ traten in den Studien CI-0016 bzw. CI-0017 im Vadadustat-Arm bei 1,1 % bzw. 2,5 % der Patienten und im Darbepoetin-Arm bei 3,2 % bzw. 2,9 % der Patienten vergleichbar häufig auf (RR [95%-KI]: 0,40 [0,08; 2,02],  $p = 0,2505$  in der Studie CI-0016 bzw. RR [95%-KI]: 0,88 [0,59; 1,30],  $p = 0,5170$  in der Studie CI-0017).

Schwere UE zur „Herzklappenerkrankung“ traten in der Studie CI-0016 lediglich bei einem Patienten ( $\cong 0,6$  %) im Vadadustat-Arm und zwei Patienten ( $\cong 1,1$  %) im Darbepoetin-Arm auf. Daraus ergibt sich ein RR [95%-KI] von 0,51 [0,05; 5,44] mit  $p = 0,5729$ . In der Studie CI-0017 erlitt mit 0,8 % der Patienten im Vadadustat- und 0,7 % der Patienten im Darbepoetin-Arm ein vergleichbarer Patientenanteil ein schweres UE zur „Herzklappenerkrankung“. Somit war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ebenfalls nicht signifikant (RR [95%-KI]: 1,24 [0,58; 2,64],  $p = 0,5765$ ).

SUE zur „Herzklappenerkrankung“ traten in den Studien CI-0016 mit jeweils einem Patienten pro Behandlungsarm ( $\cong 0,6$  % bzw. 0,5 % der Patienten) ebenfalls sehr selten auf. Dabei zeigt sich kein signifikanter Behandlungseffekt (RR [95%-KI]: 1,02 [0,07; 15,84],  $p = 0,9866$ ). In der Studie CI-0017 traten die genannten Ereignisse ebenfalls bei nur 0,6 % bzw. 0,5 % der Patienten im Vadadustat- bzw. Darbepoetin-Arm auf. Somit war die Häufigkeit auch hier vergleichbar, sodass ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen besteht.

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

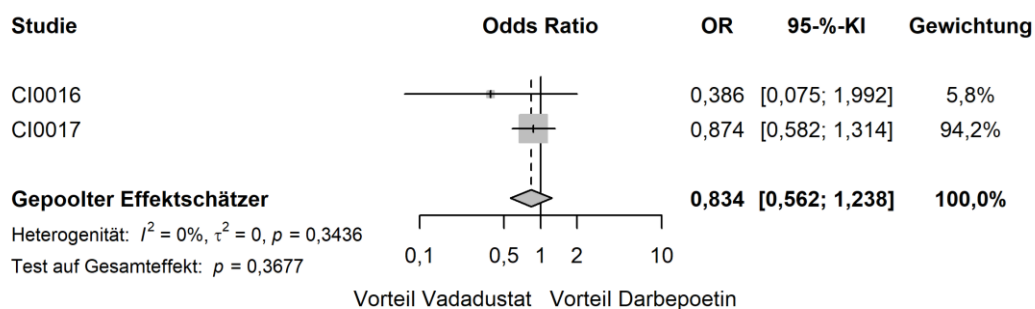
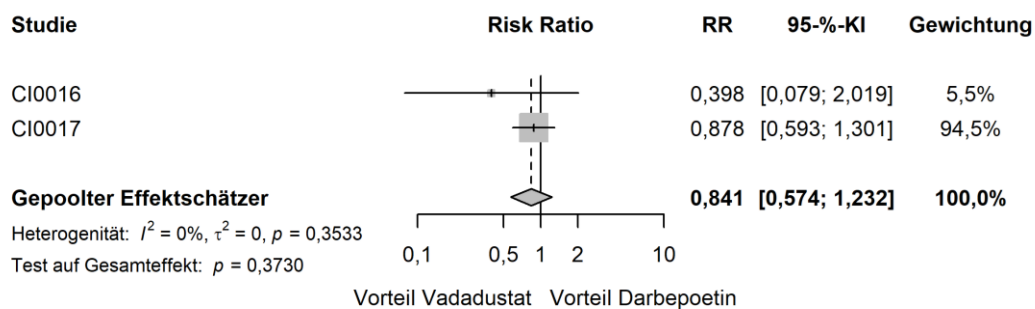
durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

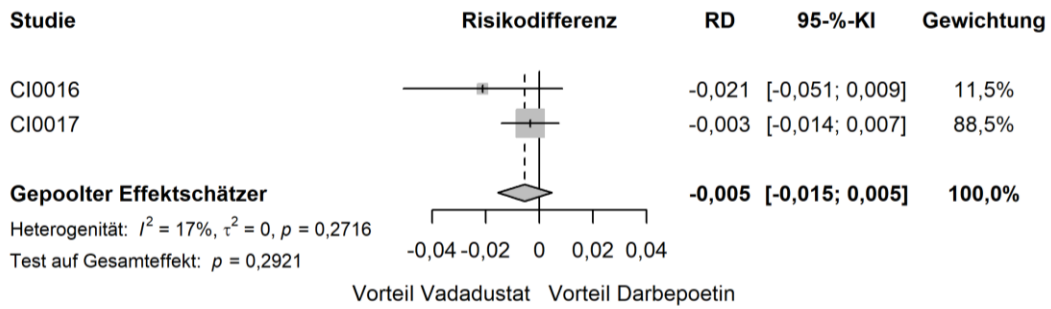
## Meta-Analyse

Da die Studien CI-0016 und CI-0017 die gleiche Fragestellung adressieren und eine ausreichende methodische und medizinische Vergleichbarkeit aufweisen, ist im Folgenden eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse des UE von besonderem Interesse „Herzklappenerkrankung“ dargestellt. Detaillierte Angaben zur Methodik der durchgeführten Meta-Analyse sind unter Abschnitt 4.2.5.3 angegeben.

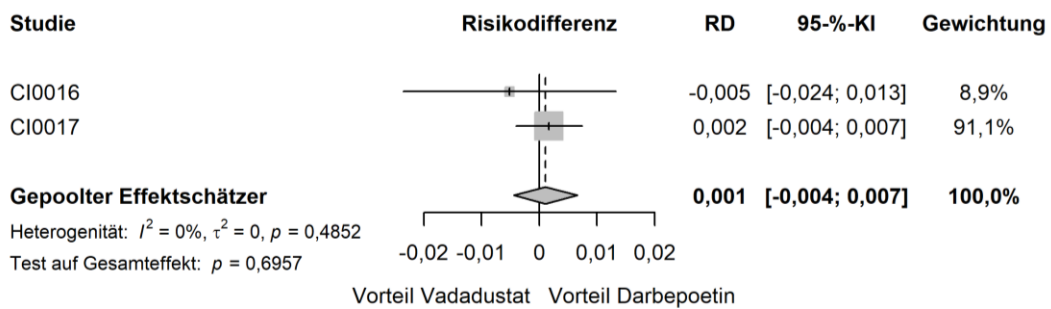
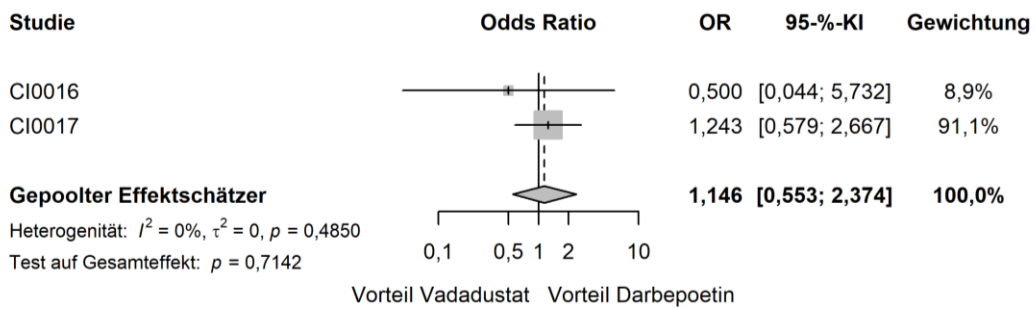
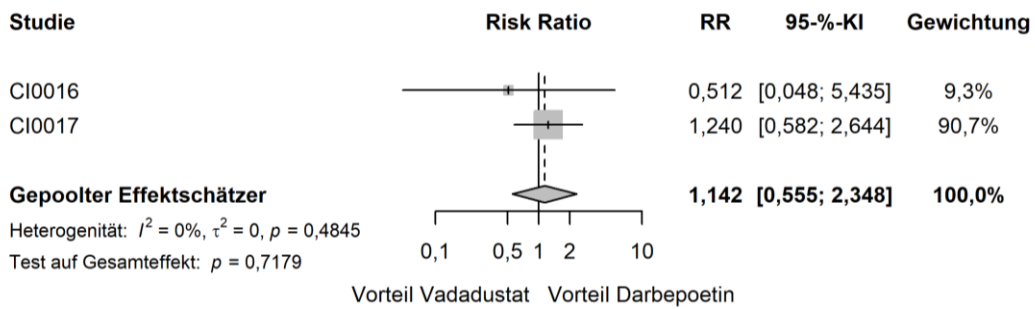
Die Beurteilung der Heterogenität erfolgte anhand der Berechnung des Cochrans Q,  $I^2$  und der Between-Study-Varianz. Da sich anhand der Heterogenitätstests keine Heterogenität für die betrachteten Effektschätzer zeigte ( $I^2 = 0\%$ ,  $\tau^2 = 0\%$ ,  $p > 0,05$ ), ist die nachfolgende meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse sachgerecht (Abbildung 4-39).

a)





b)



c)

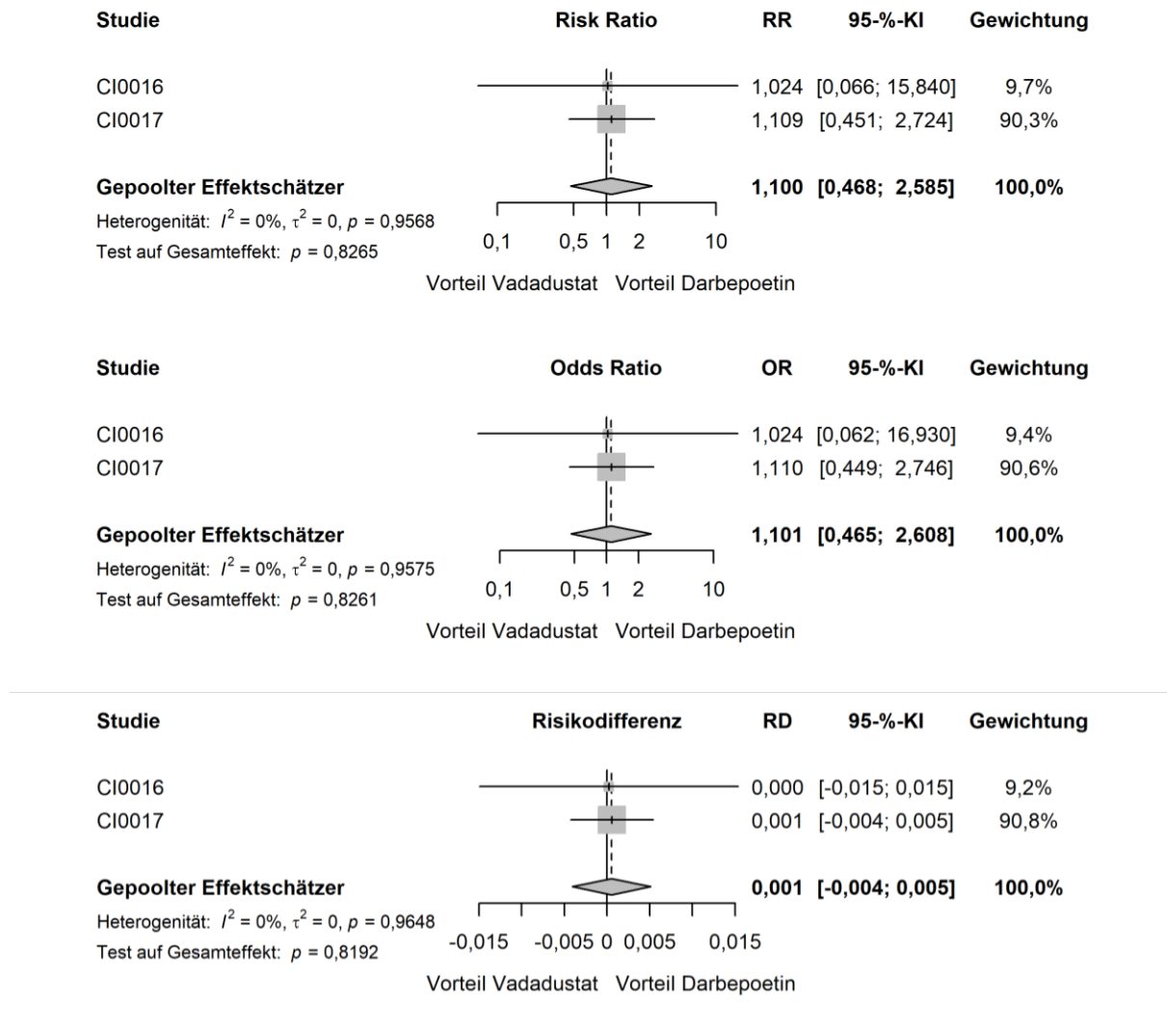


Abbildung 4-39: Forest Plots der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für das UE von besonderem Interesse „Herzklappenerkrankung“

a) UE, unabhängig vom Schweregrad; b) schwere UE; c) SUE.

Tabelle 4-90: Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für das UE von besonderem Interesse „Herzklappenerkrankung“

<b>Meta-Analyse - UE von besonderem Interesse – Herzklappenerkrankung</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95%-KI]</b>	<b>OR [95%-KI]</b>	<b>RD [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<i>Herzklappenerkrankung: UE, unabhängig vom Schweregrad</i>						
Vadadustat	1947	47 (2,4)	0,84 [0,57; 1,23]	0,83 [0,56; 1,24]	-0,01 [-0,02; 0,00]	0,3730
Darbepoetin	1955	57 (2,9)				
<i>Herzklappenerkrankung: schwere UE</i>						
Vadadustat	1947	16 (0,8)	1,14 [0,56; 2,35]	1,15 [0,55; 2,37]	0,00 [0,00; 0,01]	0,7179
Darbepoetin	1955	14 (0,7)				
<i>Herzklappenerkrankung: SUE</i>						
Vadadustat	1947	11 (0,6)	1,10 [0,47; 2,58]	1,10 [0,47; 2,61]	0,00 [0,00; 0,01]	0,8265
Darbepoetin	1955	10 (0,5)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum RR, Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

Die Meta-Analyse für das UE von besonderem Interesse „Herzklappenerkrankung“ bestätigt die Ergebnisse der beiden Einzelstudien CI-0016 und CI-0017. Wie aus Tabelle 4-90 hervorgeht, zeigen sich keine statistisch signifikanten Behandlungseffekte für UE (RR [95%-KI]: 0,84 [0,57; 1,23],  $p = 0,3730$ ), schwere UE (RR [95%-KI]: 1,14 [0,56; 2,35],  $p = 0,7179$ ) sowie SUE (RR [95%-KI]: 1,10 [0,47; 2,58],  $p = 0,8265$ ) für „Herzklappenerkrankung“. Dabei traten UE zur „Herzklappenerkrankung“ bei 2,4 % bzw. 2,9 %, schwere UE zur „Herzklappenerkrankung“ bei 0,8 % bzw. 0,7 % und SUE zur „Herzklappenerkrankung“ bei 0,6 % bzw. 0,5 % der gepoolten Vadadustat bzw. Darbepoetin behandelten Patienten auf.

### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien CI-0016 und CI-0017 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Somit ist ebenfalls eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.

#### 4.3.1.3.1.3.4.7 Erkrankung der Nebenniere

Stellen Sie die Ergebnisse für die UE von besonderem Interesse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Gesamtraten für das UE von besonderem Interesse „Erkrankung der Nebenniere“ getrennt nach UE (unabhängig vom Schweregrad), schweren UE und SUE dargestellt. Im Rahmen der Studie CI-0016 traten keine UE von besonderem Interesse zu „Erkrankung der Nebenniere“ ein. Die Ergebnisse der Studie CI-0017 wurden in Tabelle 4-91 abgebildet.

Tabelle 4-91: Ergebnisse für das UE von besonderem Interesse „Erkrankung der Nebenniere“ aus der Studie CI-0017 für das zu bewertende Arzneimittel

CI-0017 - UE von besonderem Interesse - Erkrankung der Nebenniere						
Gesamtpopulation (Safety)						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
<i>Erkrankung der Nebenniere: UE, unabhängig vom Schweregrad</i>						
Vadadustat	1768	2 (0,1)	0,99 [0,14; 7,13]	0,99 [0,14; 7,08]	0,00 [0,00; 0,00]	0,9910
Darbepoetin	1769	2 (0,1)				
<i>Erkrankung der Nebenniere: schwere UE</i>						
Vadadustat	1768	0 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,00 [0,00; 0,00]	NA
Darbepoetin	1769	0 (0,0)				
<i>Erkrankung der Nebenniere: SUE</i>						
Vadadustat	1768	0 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,00 [0,00; 0,00]	0,3185
Darbepoetin	1769	1 (0,06)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR und OR und unstratifizierte Berechnung von RD, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht auswertbar						

In der Studie CI-0017 traten die betrachteten Ereignisse sehr selten auf. UE (unabhängig vom Schweregrad) zur „Erkrankung der Nebenniere“ traten bei nur jeweils zwei Patienten ( $\hat{=}$  jeweils 0,1 %) pro Behandlungsarm auf. Somit ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (RR [95% KI]: 0,99 [0,14; 7,13],  $p = 0,9910$ ). Darüber hinaus kam es im Rahmen der Studie CI-0017 zu keinen schweren UE zur „Erkrankung der Nebenniere“, sodass die Berechnung möglicher Behandlungseffekte nicht möglich war. SUE zur „Erkrankung der Nebenniere“

traten in der Studie CI-0017 bei keinem Patienten im Vadadustat-Arm und nur bei einem Patienten im Darbepoetin-Arm auf. Somit zeigt sich hier kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ( $p = 0,3185$ ), wobei die Berechnung des RR nicht möglich war.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

### **Meta-Analyse**

Da in der Studie CI-0016 keine unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse zur „Erkrankung der Nebenniere“ aufgetreten sind, wird auf eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse verzichtet.

### **Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien CI-0016 und CI-0017 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### **4.3.1.3.1.3.4.8 Malignität**

*Stellen Sie die Ergebnisse für die UE von besonderem Interesse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Gesamtraten für das UE von besonderem Interesse „Malignität“ getrennt nach UE (unabhängig vom Schweregrad), schweren UE und SUE dargestellt. Dabei wurden in Tabelle 4-92 die Ergebnisse der Studie CI-0016, in Tabelle 4-93 die Ergebnisse der Studie CI-0017 abgebildet.

Tabelle 4-92: Ergebnisse für das UE von besonderem Interesse „Malignität“ aus der Studie CI-0016 für das zu bewertende Arzneimittel

<b>CI-0016 - UE von besonderem Interesse – Malignität</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95%-KI]</b>	<b>OR [95%-KI]</b>	<b>RD [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<i>Malignität: UE, unabhängig vom Schweregrad</i>						
Vadadustat	179	2 (1,1)	0,39 [0,07; 2,12]	0,39 [0,07; 2,08]	-0,02 [-0,05; 0,02]	0,2566
Darbepoetin	186	5 (2,7)				
<i>Malignität: schwere UE</i>						
Vadadustat	179	2 (1,1)	0,96 [0,13; 7,24]	0,96 [0,13; 7,04]	0,00 [-0,02; 0,02]	0,9692
Darbepoetin	186	2 (1,1)				
<i>Malignität: SUE</i>						
Vadadustat	179	2 (1,1)	0,49 [0,08; 2,83]	0,49 [0,08; 2,78]	-0,01 [-0,04; 0,02]	0,4142
Darbepoetin	186	4 (2,2)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR und OR und unstratifizierte Berechnung von RD, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

Tabelle 4-93: Ergebnisse für das UE von besonderem Interesse „Malignität“ aus der Studie CI-0017 für das zu bewertende Arzneimittel

<b>CI-0017 - UE von besonderem Interesse – Malignität</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95%-KI]</b>	<b>OR [95%-KI]</b>	<b>RD [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<i>Malignität: UE, unabhängig vom Schweregrad</i>						
Vadadustat	1768	45 (2,5)	0,74 [0,51; 1,08]	0,73 [0,50; 1,08]	-0,01 [-0,02; 0,00]	0,1181
Darbepoetin	1769	61 (3,4)				
<i>Malignität: schwere UE</i>						
Vadadustat	1768	21 (1,2)	0,60 [0,35; 1,02]	0,59 [0,34; 1,02]	-0,01 [-0,02; 0,00]	0,0569
Darbepoetin	1769	35 (2,0)				



CI-0017 - UE von besonderem Interesse – Malignität						
Gesamtpopulation (Safety)						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
<i>Malignität: SUE</i>						
Vadadustat	1768	36 (2,0)	0,74 [0,48; 1,13]	0,73 [0,47; 1,13]	-0,01 [-0,02; 0,00]	0,1580
Darbepoetin	1769	49 (2,8)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR und OR und unstratifizierte Berechnung von RD, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

Für die Gesamtrate des UE von besonderem Interesse „Malignität“ zeigen sich in beiden Einzelstudien keine signifikanten Behandlungsunterschiede unabhängig von der Betrachtung auf Ebene der UE (unabhängig vom Schweregrad), der schweren UE oder der SUE.

UE (unabhängig vom Schweregrad) zur „Malignität“ traten in den Studien CI-0016 bzw. CI-0017 mit Ereignissen bei 1,1 % bzw. 2,5 % der Patienten im Vadadustat-Arm und 2,7 % bzw. 3,4 % der Patienten im Darbepoetin-Arm vergleichbar häufig auf (RR [95%-KI]: 0,39 [0,07; 2,12],  $p = 0,2566$  in der Studie CI-0016 bzw. RR [95%-KI]: 0,74 [0,51; 1,08],  $p = 0,1181$  in der Studie CI-0017).

Schwere UE zur „Malignität“ traten in der Studie CI-0016 lediglich bei jeweils zwei Patienten ( $\cong$  jeweils 1,1 %) pro Behandlungsarm auf. Daraus ergibt sich ein RR [95%-KI] von 0,96 [0,13; 7,24] mit  $p = 0,9692$ . In der Studie CI-0017 erlitten 1,2 % der Patienten im Vadadustat- und 2,0 % der Patienten im Darbepoetin-Arm ein schweres UE zur „Malignität“. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war dabei nicht signifikant (RR [95%-KI]: 0,60 [0,35; 1,02],  $p = 0,0569$ ).

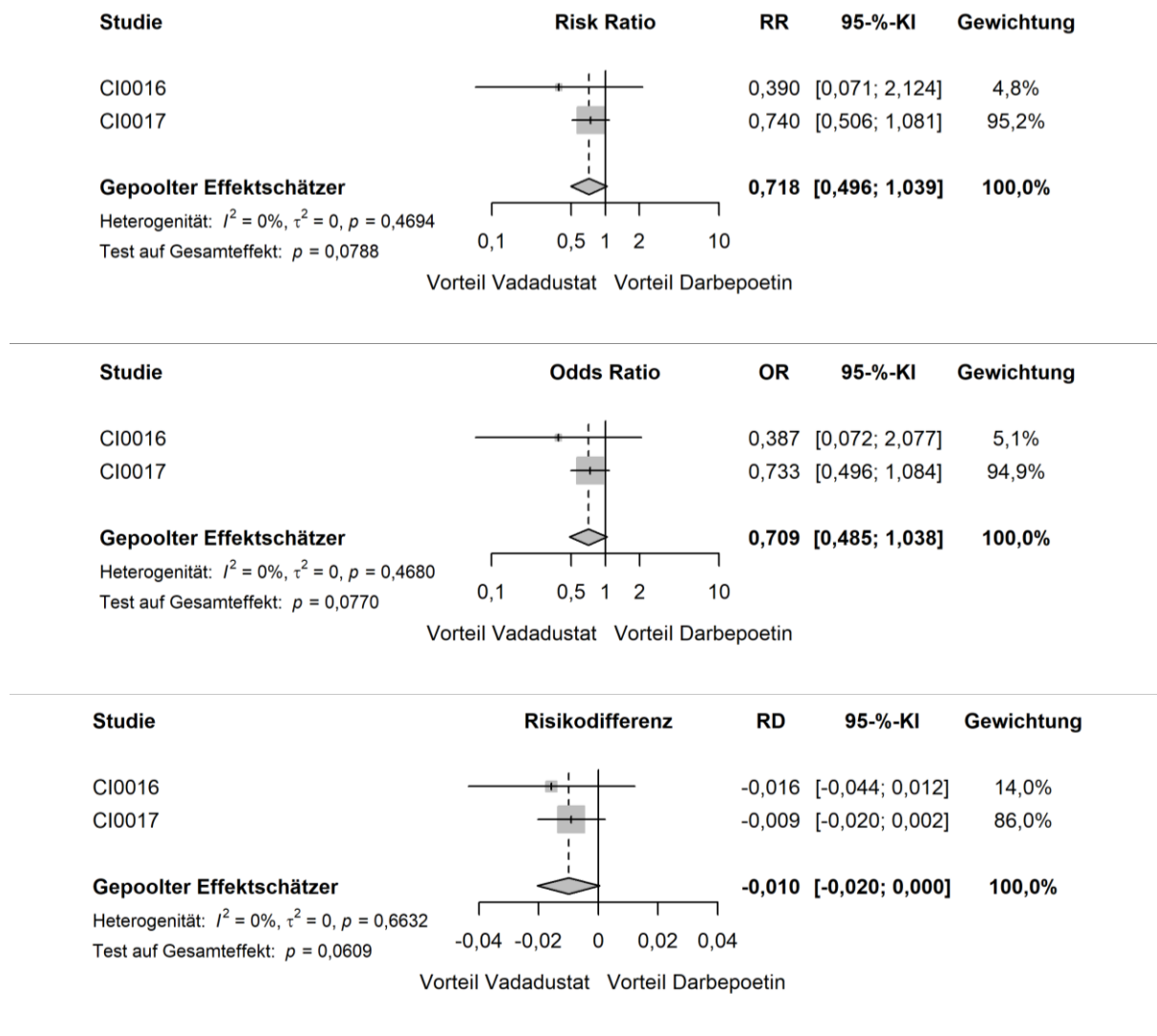
SUE zur „Malignität“ traten ebenfalls in den Studien CI-0016 und CI-0017 mit 1,1 % bzw. 2,0 % im Vadadustat-Arm und 2,2 % bzw. 2,8 % im Darbepoetin-Arm vergleichbar häufig auf. Infolgedessen zeigt sich in beiden Studien kein signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 0,49 [0,08; 2,83],  $p = 0,4142$  in der Studie CI-0016 bzw. RR [95%-KI]: 0,74 [0,48; 1,13],  $p = 0,1580$  in der Studie CI-0017).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

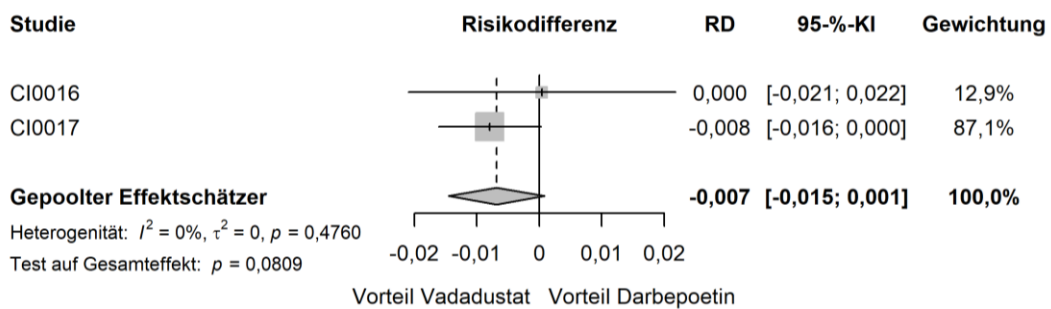
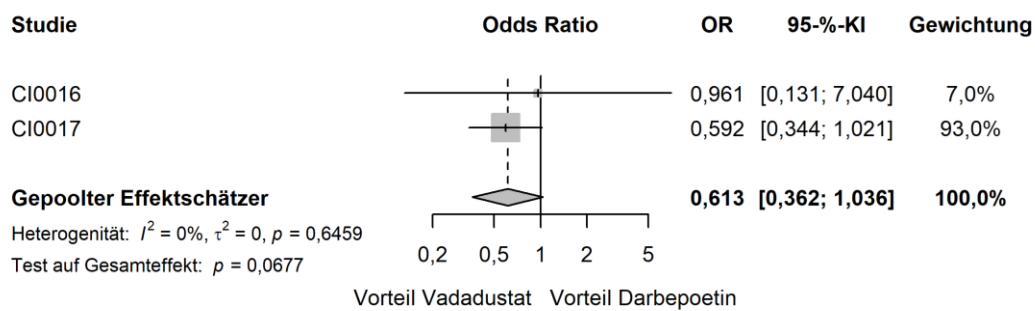
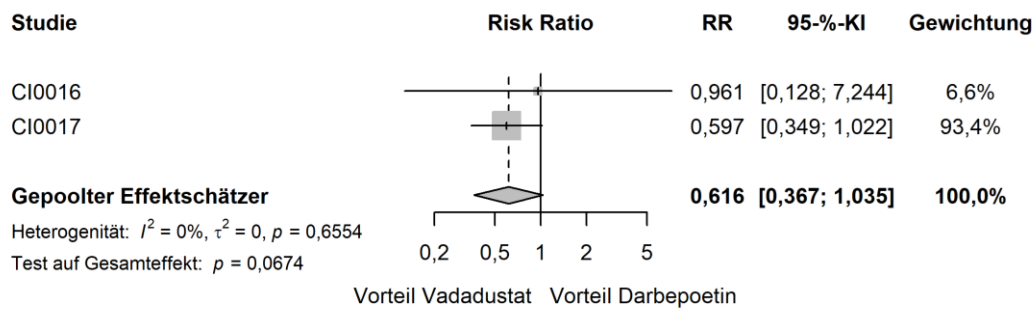
**Meta-Analyse**

Da die Studien CI-0016 und CI-0017 die gleiche Fragestellung adressieren und eine ausreichende methodische und medizinische Vergleichbarkeit aufweisen, ist im Folgenden eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse des UE von besonderem Interesse „Malignität“ dargestellt. Detaillierte Angaben zur Methodik der durchgeführten Meta-Analyse sind unter Abschnitt 4.2.5.3 angegeben.

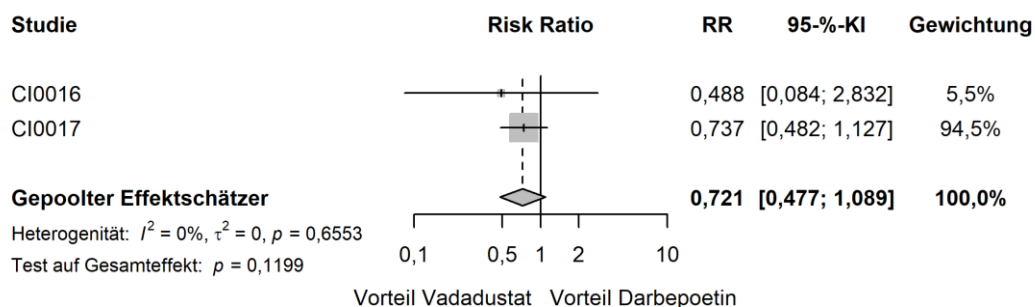
a)



b)



c)



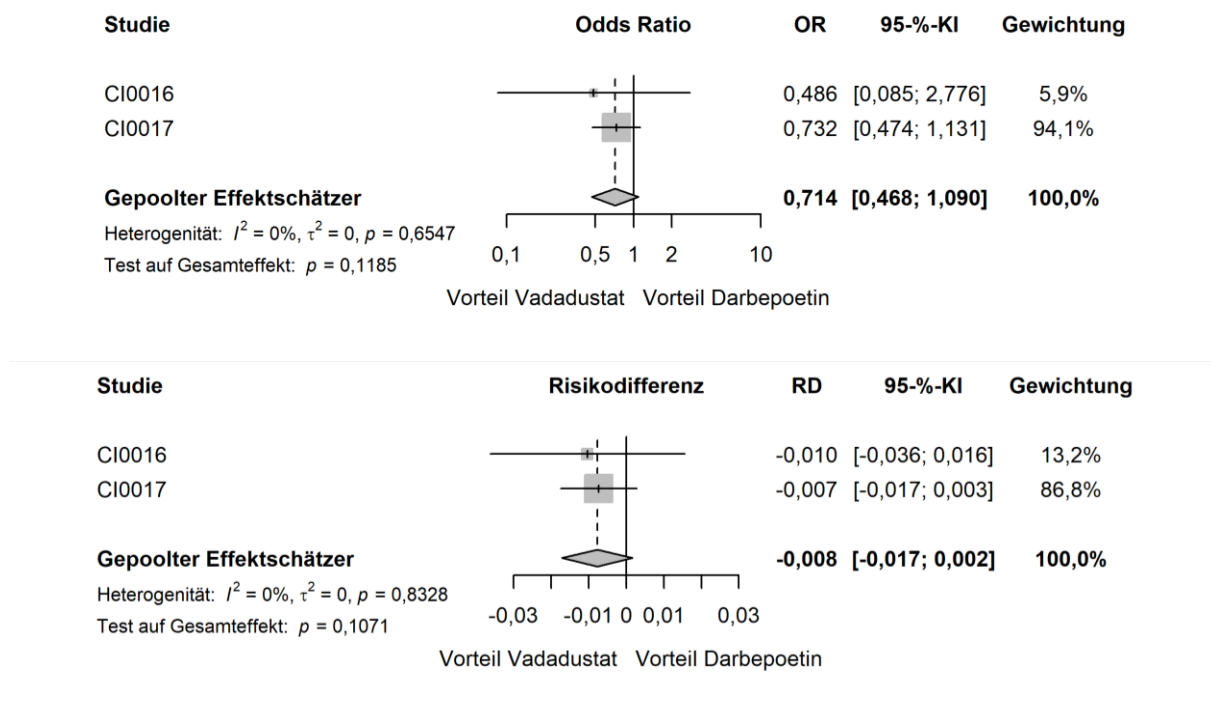


Abbildung 4-40: Forest Plots der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für das UE von besonderem Interesse „Malignität“

a) UE, unabhängig vom Schweregrad; b) schwere UE; c) SUE.

Tabelle 4-94: Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für das UE von besonderem Interesse „Malignität“

Meta-Analyse - UE von besonderem Interesse – Malignität						
Gesamtpopulation (Safety)						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
<i>Malignität: UE, unabhängig vom Schweregrad</i>						
Vadadustat	1947	47 (2,4)	0,72 [0,50; 1,04]	0,71 [0,48; 1,04]	-0,01 [-0,02; 0,00]	0,0788
Darbepoetin	1955	66 (3,4)				
<i>Malignität: schwere UE</i>						
Vadadustat	1947	23 (1,2)	0,62 [0,37; 1,04]	0,61 [0,36; 1,04]	-0,01 [-0,01; 0,00]	0,0674
Darbepoetin	1955	37 (1,9)				
<i>Malignität: SUE</i>						
Vadadustat	1947	38 (2,0)	0,72 [0,48; 1,09]	0,71 [0,47; 1,09]	-0,01 [-0,02; 0,00]	0,1199
Darbepoetin	1955	53 (2,7)				

<b>Meta-Analyse - UE von besonderem Interesse – Malignität</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95%-KI]</b>	<b>OR [95%-KI]</b>	<b>RD [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum RR, Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

Die Meta-Analyse für das UE von besonderem Interesse „Malignität“ bestätigt die Ergebnisse der beiden Einzelstudien CI-0016 und CI-0017. Wie aus Tabelle 4-94 ersichtlich ist, zeigen sich keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede für UE (RR [95%-KI]: 0,72 [0,50; 1,04],  $p = 0,0788$ ), schwere UE (RR [95%-KI]: 0,62 [0,37; 1,04],  $p = 0,0674$ ) sowie SUE (RR [95%-KI]: 0,72 [0,48; 1,09],  $p = 0,1199$ ) für „Malignität“. Dabei traten UE zur „Malignität“ bei 2,4 % bzw. 3,4 %, schwere UE zur „Malignität“ bei 1,2 % bzw. 1,9 % und SUE zur „Malignität“ bei 2,0 % bzw. 2,7 % der gepoolten Vadadustat bzw. Darbepoetin behandelten Patienten auf.

### **Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien CI-0016 und CI-0017 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Somit ist ebenfalls eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.

#### **4.3.1.3.1.3.4.9 Kongestives Herzversagen**

*Stellen Sie die Ergebnisse für die UE von besonderem Interesse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Gesamtraten für das UE von besonderem Interesse „Kongestives Herzversagen“ getrennt nach UE (unabhängig vom Schweregrad), schweren UE und SUE dargestellt. Dabei wurden in Tabelle 4-95 die Ergebnisse der Studie CI-0016, in Tabelle 4-96 die Ergebnisse der Studie CI-0017 abgebildet.

Tabelle 4-95: Ergebnisse für das UE von besonderem Interesse „Kongestives Herzversagen“ aus der Studie CI-0016 für das zu bewertende Arzneimittel

<b>CI-0016 - UE von besonderem Interesse – Kongestives Herzversagen</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95%-KI]</b>	<b>OR [95%-KI]</b>	<b>RD [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<i>Kongestives Herzversagen: UE, unabhängig vom Schweregrad</i>						
Vadadustat	179	13 (7,3)	1,21 [0,55; 2,69]	1,23 [0,53; 2,84]	0,01 [-0,05; 0,07]	0,6370
Darbepoetin	186	12 (6,4)				
<i>Kongestives Herzversagen: schwere UE</i>						
Vadadustat	179	8 (4,5)	1,16 [0,42; 3,23]	1,17 [0,41; 3,34]	0,00 [-0,05; 0,05]	0,7699
Darbepoetin	186	8 (4,3)				
<i>Kongestives Herzversagen: SUE</i>						
Vadadustat	179	10 (5,6)	1,03 [0,43; 2,48]	1,03 [0,42; 2,56]	0,00 [-0,06; 0,05]	0,9485
Darbepoetin	186	11 (5,9)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR und OR und unstratifizierte Berechnung von RD, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

Tabelle 4-96: Ergebnisse für das UE von besonderem Interesse „Kongestives Herzversagen“ aus der Studie CI-0017 für das zu bewertende Arzneimittel

<b>CI-0017 - UE von besonderem Interesse – Kongestives Herzversagen</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95%-KI]</b>	<b>OR [95%-KI]</b>	<b>RD [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<i>Kongestives Herzversagen: UE, unabhängig vom Schweregrad</i>						
Vadadustat	1768	171 (9,7)	0,85 [0,71; 1,03]	0,83 [0,67; 1,04]	-0,02 [-0,04; 0,01]	0,1044
Darbepoetin	1769	200 (11,3)				

<b>CI-0017 - UE von besonderem Interesse – Kongestives Herzversagen</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95-%-KI]</b>	<b>OR [95-%-KI]</b>	<b>RD [95-%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<i>Kongestives Herzversagen: schwere UE</i>						
Vadadustat	1768	95 (5,4)	0,93 [0,71; 1,21]	0,92 [0,69; 1,23]	0,00 [-0,02; 0,01]	0,5755
Darbepoetin	1769	102 (5,8)				
<i>Kongestives Herzversagen: SUE</i>						
Vadadustat	1768	132 (7,5)	0,84 [0,67; 1,05]	0,82 [0,64; 1,05]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,1169
Darbepoetin	1769	157 (8,9)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR und OR und unstratifizierte Berechnung von RD, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

In beiden Einzelstudien CI-0016 und CI-0017 zeigen sich für die Gesamtraten des UE von besonderem Interesse „Kongestives Herzversagen“ keine signifikanten Behandlungsunterschiede unabhängig von der Betrachtung auf Ebene der UE (unabhängig vom Schweregrad), der schweren UE oder der SUE.

In der Studie CI-0016 traten UE (unabhängig vom Schweregrad) zum „Kongestiven Herzversagen“ bei 7,3 % bzw. 6,4 %, schwere UE zum „Kongestiven Herzversagen“ bei 4,5 % bzw. 4,3 % und SUE zum „Kongestiven Herzversagen“ bei 5,6 % bzw. 5,9 % der Vadadustat bzw. Darbepoetin behandelten Patienten auf. Somit war die Häufigkeit des Auftretens der jeweiligen Ereignisse in beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Folglich zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Im Hinblick auf UE (unabhängig vom Schweregrad) zum „Kongestiven Herzversagen“ beträgt hier das RR [95-%-KI] 1,21 [0,55; 2,69] mit  $p = 0,6370$ , während das RR [95-%-KI] in Bezug auf schwere UE bzw. SUE zum „Kongestiven Herzversagen“ in der betrachteten Studie 1,16 [0,42; 3,23] mit  $p = 0,7699$  bzw. 1,03 [0,43; 2,48] mit  $p = 0,9485$  beträgt.

In der Studie CI-0017 traten UE (unabhängig vom Schweregrad) bei 9,7 % der Vadadustat bzw. 11,3 % der Darbepoetin behandelten Patienten und somit vergleichbar häufig auf. Folglich zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt (RR [95-%-KI]: 0,85 [0,71; 1,03],  $p = 0,1044$ ). Ebenso bestehen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in Bezug auf schwere UE bzw. SUE zum „Kongestiven Herzversagen“ (RR [95-%-KI]: 0,93 [0,71; 1,21],  $p = 0,5755$  bzw. RR [95-%-KI]: 0,84 [0,67; 1,05],  $p = 0,1169$ ).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ*

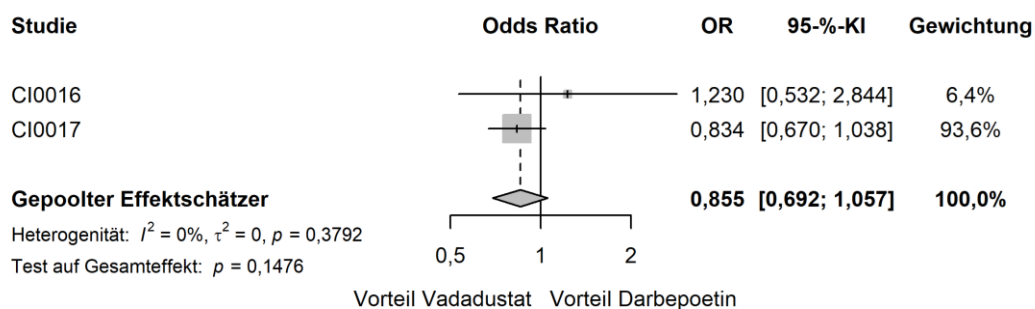
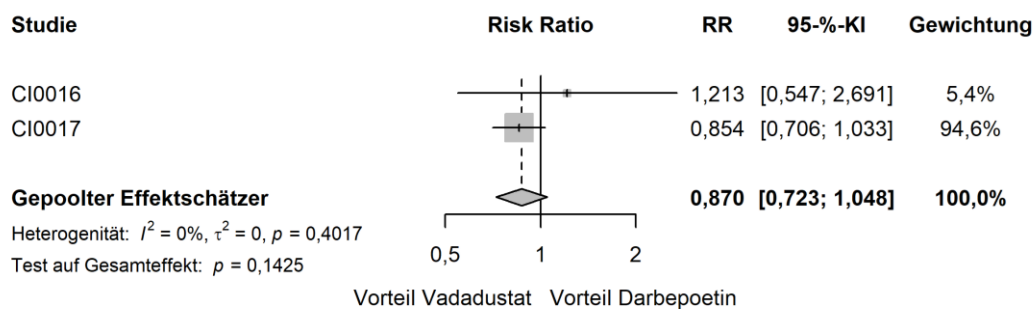
zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

### Meta-Analyse

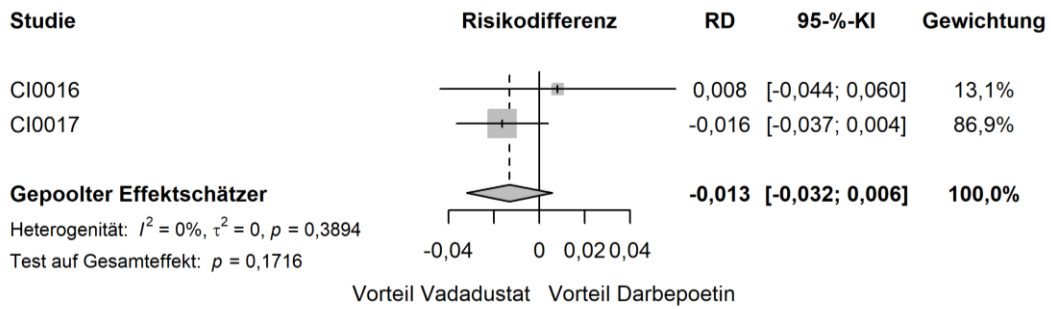
Da die Studien CI-0016 und CI-0017 die gleiche Fragestellung adressieren und eine ausreichende methodische und medizinische Vergleichbarkeit aufweisen, ist im Folgenden eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse des UE von besonderem Interesse „Kongestives Herzversagen“ dargestellt. Detaillierte Angaben zur Methodik der durchgeführten Meta-Analyse sind unter Abschnitt 4.2.5.3 angegeben.

Die Beurteilung der Heterogenität erfolgte anhand der Berechnung des Cochrans Q,  $I^2$  und der Between-Study-Varianz. Da sich anhand der Heterogenitätstests keine Heterogenität für die betrachteten Effektschätzer zeigte ( $I^2 = 0\%$ ,  $\tau^2 = 0\%$ ,  $p > 0,05$ ), ist die nachfolgende meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse sachgerecht (Abbildung 4-41).

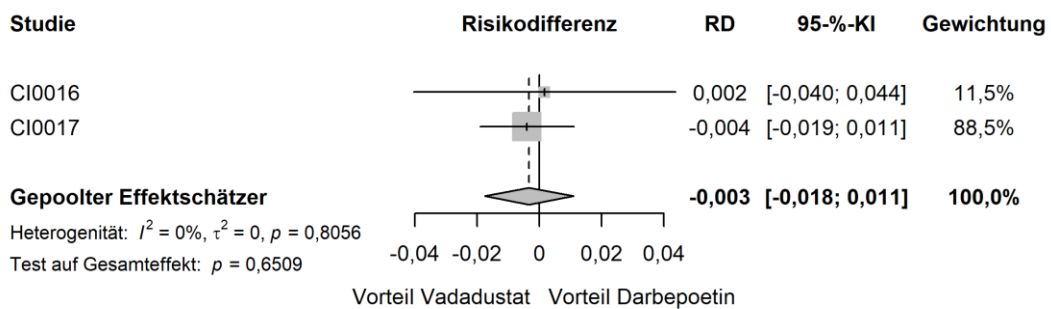
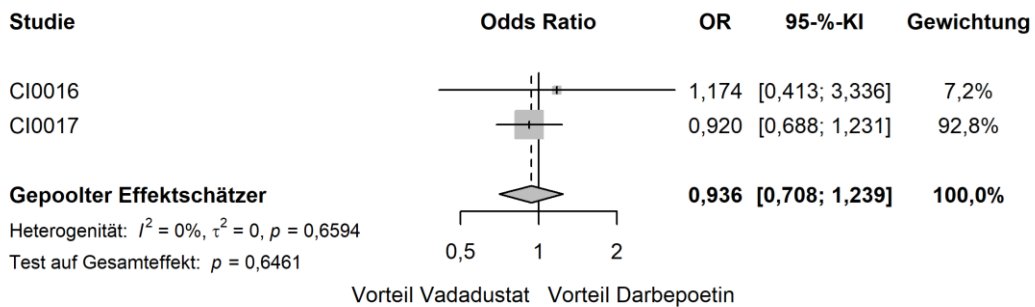
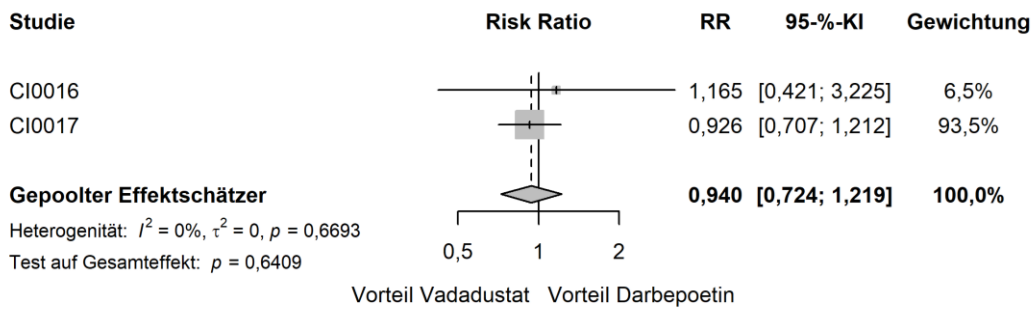
a)







b)



c)

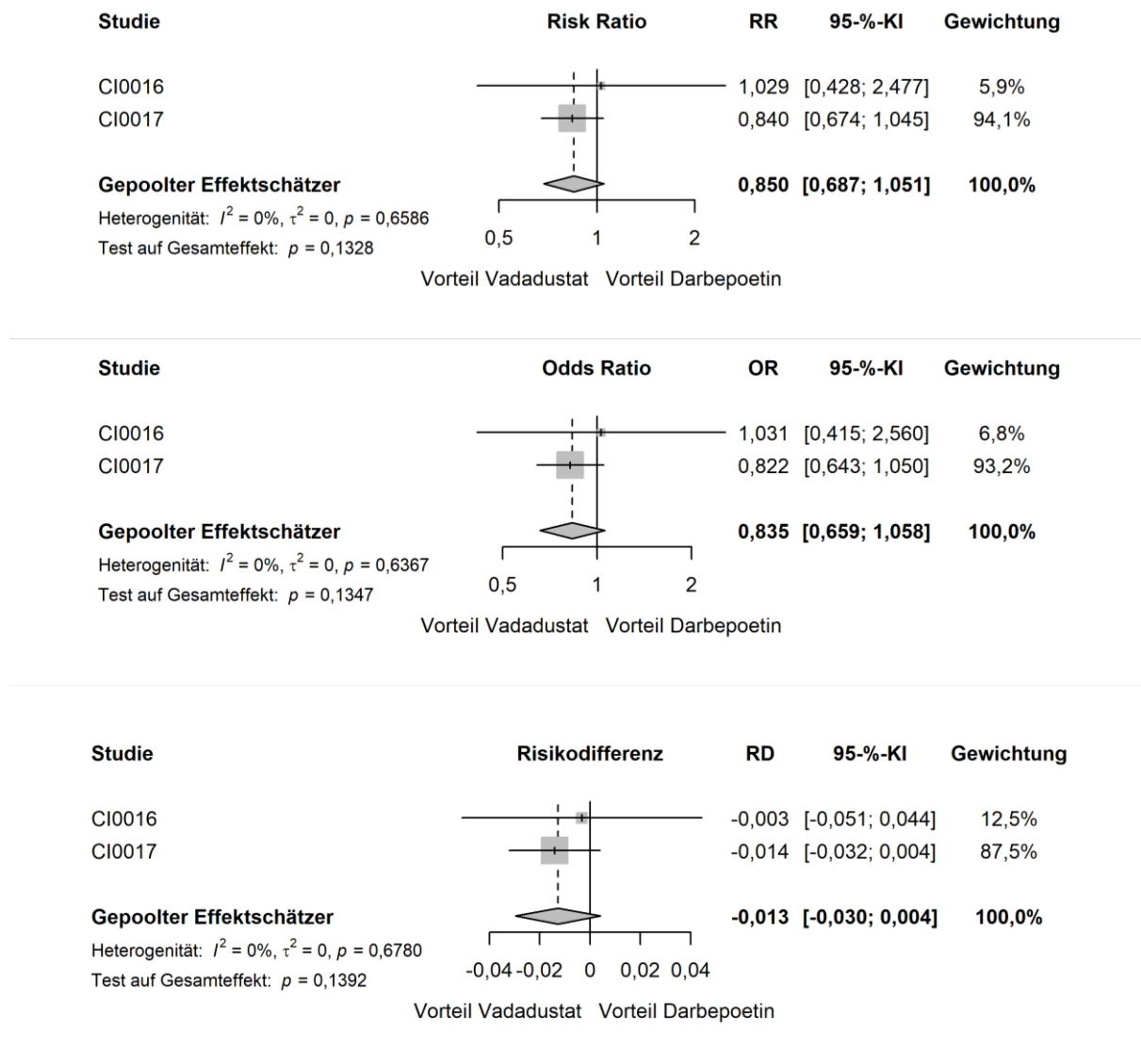


Abbildung 4-41: Forest Plots der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für das UE von besonderem Interesse „Kongestives Herzversagen“

a) UE, unabhängig vom Schweregrad; b) schwere UE; c) SUE.

Tabelle 4-97: Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für das UE von besonderem Interesse „Kongestives Herzversagen“

Meta-Analyse - UE von besonderem Interesse – Kongestives Herzversagen						
Gesamtpopulation (Safety)						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
<i>Kongestives Herzversagen: UE, unabhängig vom Schweregrad</i>						
Vadadustat	1947	184 (9,5)	0,87 [0,72; 1,05]	0,85 [0,69; 1,06]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,1425
Darbepoetin	1955	212 (10,8)				
<i>Kongestives Herzversagen: schwere UE</i>						
Vadadustat	1947	103 (5,3)	0,94 [0,72; 1,22]	0,94 [0,71; 1,24]	0,00 [-0,02; 0,01]	0,6409
Darbepoetin	1955	110 (5,6)				
<i>Kongestives Herzversagen: SUE</i>						
Vadadustat	1947	142 (7,3)	0,85 [0,69; 1,05]	0,83 [0,66; 1,06]	-0,01 [-0,03; 0,00]	0,1328
Darbepoetin	1955	168 (8,6)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum RR, Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

Die meta-analytische Auswertung für das UE von besonderem Interesse „Kongestives Herzversagen“ bestätigt die Ergebnisse der beiden Einzelstudien. Analog zu den Ergebnissen der CI-0016 und CI-0017 zeigen sich in der Meta-Analyse keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede für UE (RR [95%-KI]: 0,87 [0,72; 1,05], p = 0,1425), schwere UE (RR [95%-KI]: 0,94 [0,72; 1,22], p = 0,6409) sowie SUE (RR [95%-KI]: 0,85 [0,69; 1,05], p = 0,1328) für „Kongestives Herzversagen“. UE für „Kongestives Herzversagen“ traten bei den gepoolten Daten bei 9,5 % bzw. 10,8 % der Vadadustat bzw. Darbepoetin behandelten Patienten auf, schwere UE für „Kongestives Herzversagen“ bei 5,3 % bzw. 5,6 % und SUE für „Kongestives Herzversagen“ bei 7,3 % bzw. 8,6 %.

### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien CI-0016 und CI-0017 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Somit ist ebenfalls eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.

#### 4.3.1.3.1.3.4.10 Netzhautbezogene UE

Stellen Sie die Ergebnisse für die UE von besonderem Interesse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Gesamtraten für das UE von besonderem Interesse „Netzhautbezogene UE“ getrennt nach UE (unabhängig vom Schweregrad), schweren UE und SUE dargestellt. Dabei wurden in Tabelle 4-98 die Ergebnisse der Studie CI-0016, in Tabelle 4-99 die Ergebnisse der Studie CI-0017 abgebildet.

Tabelle 4-98: Ergebnisse für das UE von besonderem Interesse „Netzhautbezogene UE“ aus der Studie CI-0016 für das zu bewertende Arzneimittel

CI-0016 - UE von besonderem Interesse – Netzhautbezogene UE						
Gesamtpopulation (Safety)						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
<i>Netzhautbezogene UE: UE, unabhängig vom Schweregrad</i>						
Vadadustat	179	3 (1,7)	0,78 [0,18; 3,38]	0,78 [0,17; 3,51]	0,00 [-0,04; 0,03]	0,7426
Darbepoetin	186	4 (2,2)				
<i>Netzhautbezogene UE: schwere UE</i>						
Vadadustat	179	2 (1,1)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,1527
Darbepoetin	186	0 (0,0)				
<i>Netzhautbezogene UE: SUE</i>						
Vadadustat	179	1 (0,6)	1,02 [0,06; 16,37]	1,02 [0,06; 16,36]	0,00 [-0,02; 0,02]	0,9873
Darbepoetin	186	1 (0,5)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR und OR und unstratifizierte Berechnung von RD, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht auswertbar						

Tabelle 4-99: Ergebnisse für das UE von besonderem Interesse „Netzhautbezogene UE“ aus der Studie CI-0017 für das zu bewertende Arzneimittel

CI-0017 - UE von besonderem Interesse – Netzhautbezogene UE						
Gesamtpopulation ( <i>Safety</i> )						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
<i>Netzhautbezogene UE: UE, unabhängig vom Schweregrad</i>						
Vadadustat	1768	31 (1,8)	1,04 [0,63; 1,73]	1,04 [0,63; 1,74]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,8694
Darbepoetin	1769	30 (1,7)				
<i>Netzhautbezogene UE: schwere UE</i>						
Vadadustat	1768	1 (0,1)	0,57 [0,06; 5,70]	0,57 [0,05; 5,99]	0,00 [0,00; 0,00]	0,6271
Darbepoetin	1769	2 (0,1)				
<i>Netzhautbezogene UE: SUE</i>						
Vadadustat	1768	1 (0,1)	0,66 [0,06; 7,48]	0,66 [0,06; 7,41]	0,00 [0,00; 0,00]	0,7335
Darbepoetin	1769	2 (0,1)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR und OR und unstratifizierte Berechnung von RD, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

In beiden Einzelstudien wurden keine signifikanten Behandlungsunterschiede in Bezug auf das UE von besonderem Interesse „Netzhautbezogene UE“ festgestellt, unabhängig von der Betrachtung von UE (unabhängig vom Schweregrad), schweren UE und SUE.

Das UE von besonderem Interesse „Netzhautbezogene UE“ (ohne Berücksichtigung des Schweregrades) trat in der Studie CI-0016 bei 1,7 % bzw. 2,2 %, in der Studie CI-0017 bei 1,8 % bzw. 1,7 % der Patienten im Vadadustat- bzw. Darbepoetin-Arm auf. Folglich ist die Häufigkeit der Ereignisse in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar und es zeigt sich in beiden Einzelstudien kein signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 0,78 [0,18; 3,38],  $p = 0,7426$  in der Studie CI-0016 bzw. RR [95%-KI]: 1,04 [0,63; 1,73],  $p = 0,8694$  in der Studie CI-0017).

Bei der Betrachtung der schweren UE zu „Netzhautbezogenen UE“ wird deutlich, dass diese in beiden Einzelstudien nur sehr selten auftraten. In der Studie CI-0016 trat das genannte Ereignis lediglich bei zwei Patienten im Vadadustat-Arm und bei keinem Patienten im Darbepoetin-Arm auf. Dabei zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied ( $p = 0,1527$ ), wobei die Berechnung des RR aufgrund der fehlenden Ereignisse in einem der Studienarme nicht möglich war. In der Studie CI-0017 trat ein „Netzhautbezogenes UE“ bei einem Patienten

im Vadadustat-Arm und bei zwei Patienten im Darbepoetin-Arm auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war ebenfalls statistisch nicht signifikant (RR [95%-KI]: 0,57 [0,06; 5,70],  $p = 0,6271$ ).

SUE zu „Netzhautbezogenen UE“ traten in beiden Einzelstudien ebenfalls sehr selten auf. In der Studie CI-0016 erlitt jeweils ein Patient das genannte Ereignis. Dies entspricht 0,6 % der Patienten im Vadadustat- und 0,5 % der Patienten im Darbepoetin-Arm. In der Studie CI-0017 waren ein Patient ( $\cong 0,06$  %) im Vadadustat- sowie zwei Patienten ( $\cong 0,1$  %) im Darbepoetin-Arm betroffen. Folglich ist die Häufigkeit der SUE zu „Netzhautbezogenen UE“ in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar und es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,02 [0,06; 16,37],  $p = 0,9873$  in der Studie CI-0016 bzw. RR [95%-KI]: 0,66 [0,06; 7,48],  $p = 0,7335$  in der Studie CI-0017).

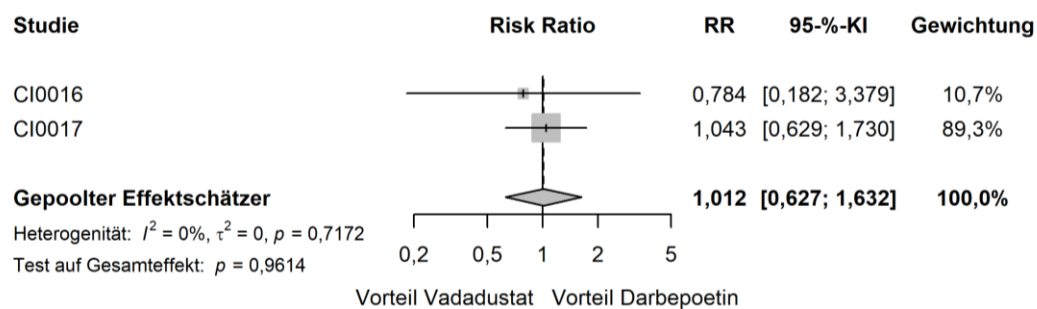
*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

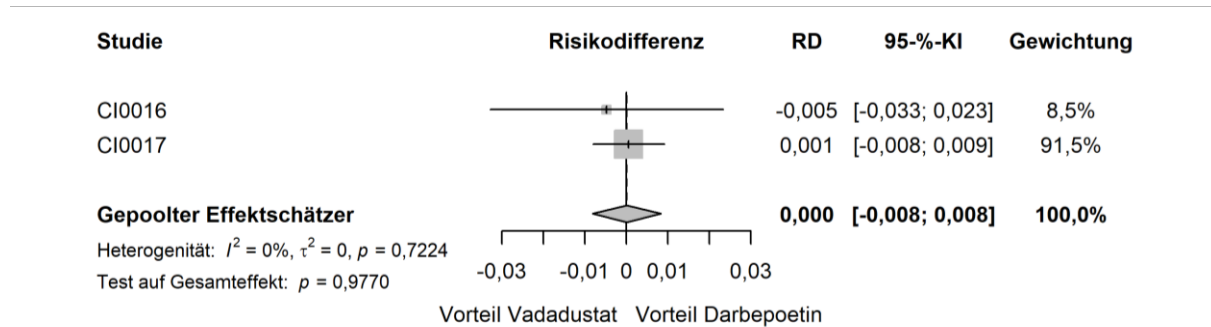
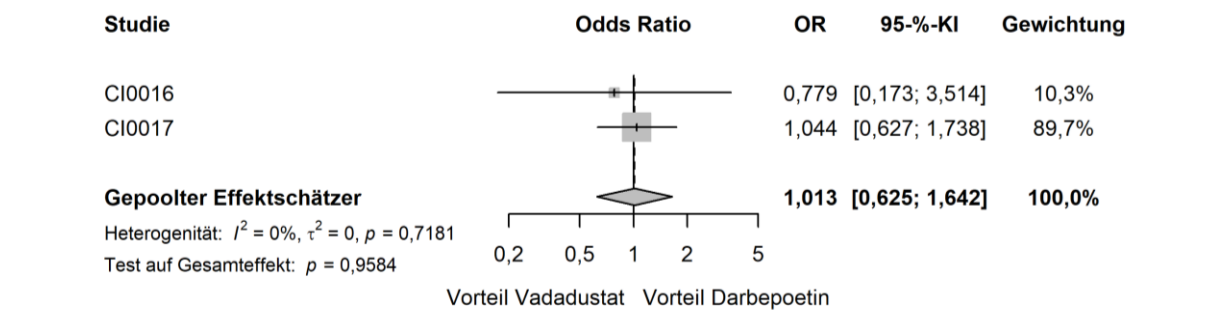
## Meta-Analyse

Da die Studien CI-0016 und CI-0017 die gleiche Fragestellung adressieren und eine ausreichende methodische und medizinische Vergleichbarkeit aufweisen, ist im Folgenden eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse des UE von besonderem Interesse „Netzhautbezogene UE“ dargestellt. Detaillierte Angaben zur Methodik der durchgeführten Meta-Analyse sind unter Abschnitt 4.2.5.3 angegeben.

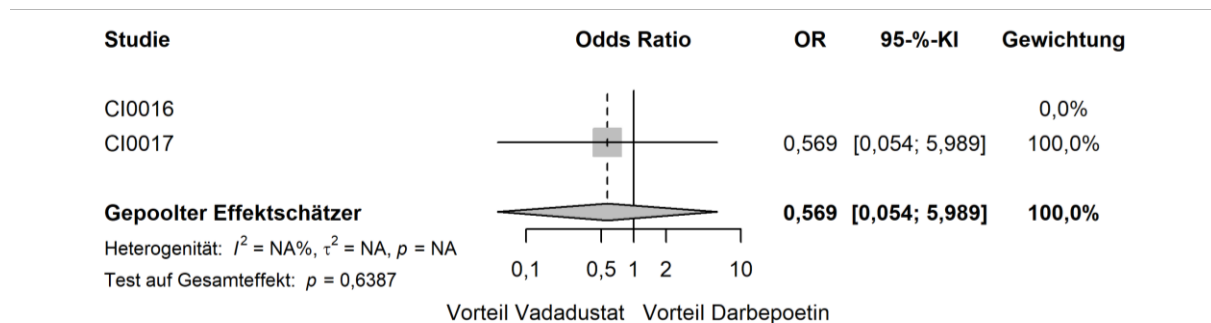
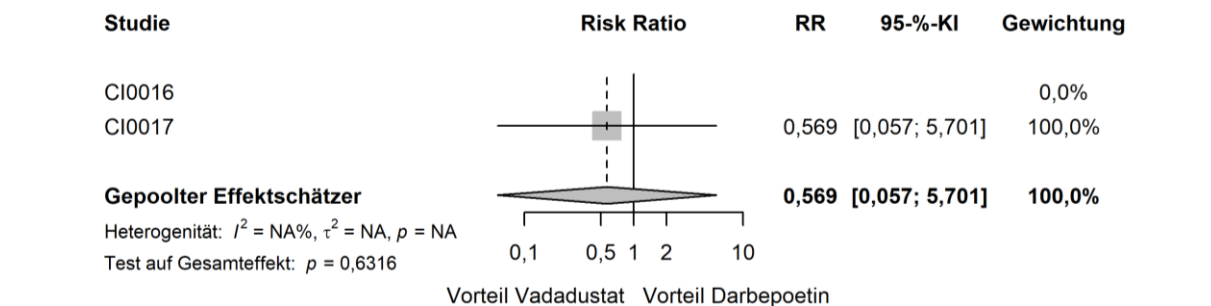
Die Beurteilung der Heterogenität erfolgte anhand der Berechnung des Cochrans Q,  $I^2$  und der Between-Study-Varianz. Da sich anhand der Heterogenitätstests keine Heterogenität für die betrachteten Effektschätzer zeigte ( $I^2 = 0$  %,  $\tau^2 = 0$  %,  $p > 0,05$ ), ist die nachfolgende meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse sachgerecht (Abbildung 4-42).

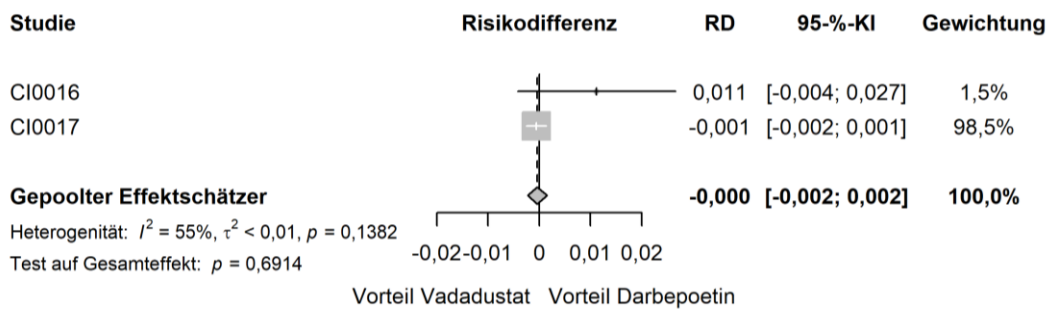
a)





b)





c)

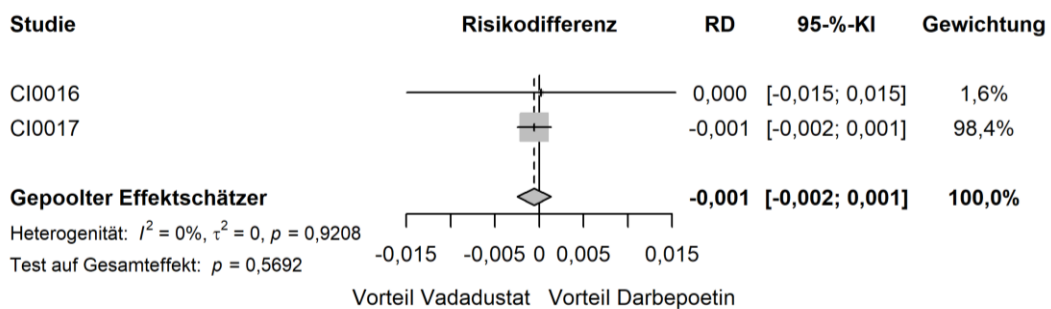
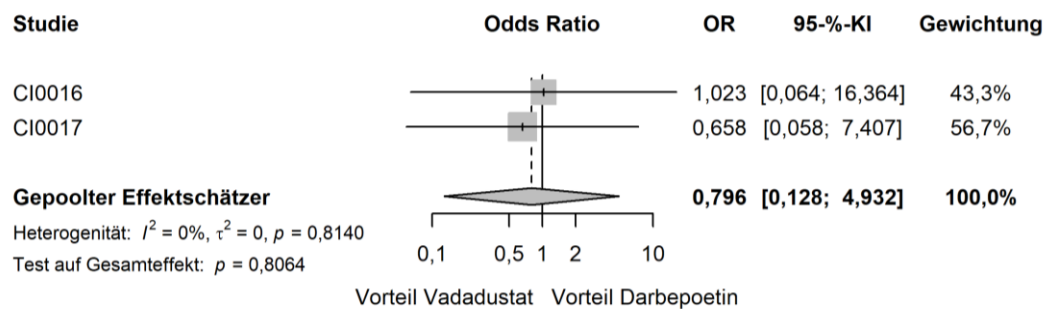
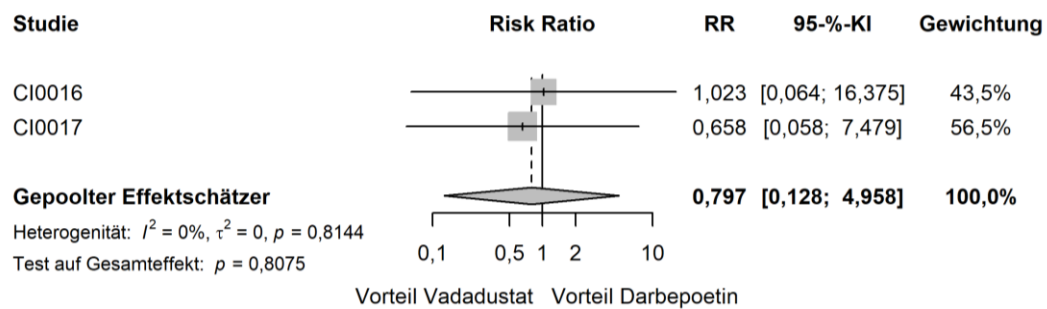


Abbildung 4-42: Forest Plots der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für das UE von besonderem Interesse „Netzhautbezogene UE“

a) UE, unabhängig vom Schweregrad; b) schwere UE; c) SUE.



Tabelle 4-100: Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für das UE von besonderem Interesse „Netzhautbezogene UE“

Meta-Analyse - UE von besonderem Interesse – Netzhautbezogene UE						
Gesamtpopulation (Safety)						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
<i>Netzhautbezogene UE: UE, unabhängig vom Schweregrad</i>						
Vadadustat	1947	34 (1,8)	1,01 [0,63; 1,63]	1,01 [0,62; 1,64]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,9614
Darbepoetin	1955	34 (1,7)				
<i>Netzhautbezogene UE: schwere UE</i>						
Vadadustat	1947	3 (0,1)	0,57 [0,06; 5,70]	0,57 [0,05; 5,99]	0,00 [0,00; 0,00]	0,6316
Darbepoetin	1955	2 (0,1)				
<i>Netzhautbezogene UE: SUE</i>						
Vadadustat	1947	2 (0,1)	0,80 [0,13; 4,96]	0,80 [0,13; 4,93]	0,00 [0,00; 0,00]	0,8075
Darbepoetin	1955	3 (0,1)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum RR, Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

Die Meta-Analyse für das UE von besonderem Interesse „Netzhautbezogene UE“ bestätigt die Ergebnisse der beiden Einzelstudien CI-0016 und CI-0017. Wie aus Tabelle 4-100 hervorgeht, zeigen sich keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede für UE (RR [95%-KI]: 1,01 [0,63; 1,63], p = 0,9614), schwere UE (RR [95%-KI]: 0,57 [0,06; 5,70], p = 0,6316) sowie SUE (RR [95%-KI]: 0,80 [0,13; 4,96], p = 0,8075) für „Netzhautbezogene UE“. Dabei traten UE (unabhängig vom Schweregrad) zu „Netzhautbezogenen UE“ bei 1,8 % bzw. 1,7 % der gepoolten Vadadustat bzw. Darbepoetin behandelten Patienten auf, während in Bezug auf schwere UE bzw. SUE zu „Netzhautbezogenen UE“ jeweils 0,1 % der Patienten in beiden Studienarmen betroffen waren.

### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien CI-0016 und CI-0017 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Somit ist ebenfalls eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.

#### 4.3.1.3.1.3.5 Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)

Die Bewertung schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse (MACE, *major adverse cardiovascular events*) stellte aufgrund der bekannten kardiovaskulären Risiken bei der Behandlung mit dem derzeitigen Therapiestandard ESA eine wesentliche Rolle bei der Bewertung der Sicherheit von Vadadustat dar.

Tabelle 4-101: Operationalisierung der schwerwiegenden unerwünschten kardiovaskulären Ereignisse (MACE)

Studie	Operationalisierung
CI-0016	<p>Alle schwerwiegenden unerwünschten kardiovaskulären Ereignisse wurden durch ein unabhängiges, verblindetes Endpunktbewertungskomitee bewertet. Dieses setzte sich aus unabhängigen Experten mit entsprechender Erfahrung und Ausbildung zur Beurteilung der Endpunkte zusammen.</p> <p>Der primäre Sicherheitsendpunkt MACE und seine Zielereignisse wurden als Zeit von dem Erhalt der ersten Dosis des Studienmedikaments zum ersten, vom klinischen Endpunktbewertungskomitee bestätigten schwerwiegenden unerwünschten kardiovaskulären Ereignis erhoben.</p> <p>Der kombinierte primäre Sicherheitsendpunkt MACE beinhaltet die folgenden Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod jeglicher Ursache oder</li> <li>• nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder</li> <li>• nicht-tödlicher Schlaganfall</li> </ul> <p>Zudem wurde eine alternative MACE-Definition verwendet, welche die folgenden Einzelkomponenten beinhaltet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kardiovaskulärer Tod oder</li> <li>• nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder</li> <li>• nicht-tödlicher Schlaganfall</li> </ul> <p>Im Rahmen der relevanten Studien wurden zudem erweiterte MACE-Definitionen als kombinierte Endpunkte untersucht, wobei neben MACE, definiert als Tod jeglicher Ursache, nicht-tödlicher Myokardinfarkt und nicht-tödlicher Schlaganfall, zusätzlich die Ereignisse Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und / oder thromboembolische Ereignisse einbezogen wurden.</p> <p>Informationen zur Operationalisierung der Einzelkomponenten „Tod jeglicher Ursache“ und „Kardiovaskulärer Tod“ sind in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 angegeben.</p> <p><u>Operationalisierung Myokardinfarkt:</u></p> <p>In Bezug auf die Feststellung eines Myokardinfarktes wurde zwischen einem spontanen Myokardinfarkt und einem verfahrensbezogenen bzw. einem Koronararterien-Bypass-</p>

transplantationsbedingten Myokardinfarkt unterschieden.

Der spontane Myokardinfarkt war dabei definiert durch eine Erhöhung kardialer Biomarker gemeinsam mit einer neuen ischämischen EKG-Veränderung oder mit einem klinischen Bild, das auf einen akuten Myokardinfarkt hindeutet (z. B. Schmerzen, Atemnot, Druckgefühl). Kardiale Biomarker galten dabei als erhöht, wenn Troponin das 2-fache der oberen Normgrenze überschritt. Wenn keine Troponin-Werte verfügbar waren, wurde die Überschreitung des 2-fachen der oberen Normgrenze der CK-MM herangezogen.

Voraussetzung für die Diagnose eines prozedurassoziierten Myokardinfarkts war zum einen ein Anstieg der kardialen Biomarker Troponin oder CK-MB auf mehr als das 5-fache der oberen Normgrenze innerhalb von 48 Stunden nach dem Eingriff. Dies galt unter der Annahme, dass die kardialen Biomarker bei Baseline unter der oberen Normgrenze lagen. Zum anderen mussten entweder Symptome vorliegen, die auf einen Myokardinfarkt hindeuteten oder eine neue ischämische EKG-Veränderung oder ein Verschluss oder reduzierte Durchlässigkeit einer Koronararterie oder ein bildgebender Nachweis eines neuen Verlustes von vitalem Myokard oder einer neuen regionalen Wandbewegungsstörung. Falls keine Daten zu kardialen Biomarkern verfügbar waren, war das Vorliegen neuer pathologischer Q-Wellen, die bei der Entlassung persistierten, oder ein Nachweis einer neuen Wandbewegungsstörung für die Feststellung eines verfahrensbezogenen Myokardinfarktes ausreichend.

Ein Myokardinfarkt, welcher durch eine Koronararterien-Bypass-Transplantation bedingt war, wurde festgestellt, wenn die kardialen Biomarker Troponin oder CK-MB über dem 10-fachen der oberen Normgrenze lagen. Dies galt unter der Annahme, dass die kardialen Biomarker bei Baseline unter der oberen Normgrenze lagen. Darüber hinaus mussten entweder neue pathologische Q-Wellen oder ein Linksschenkelblock oder ein Gefäßverschluss oder bildgebende Hinweise auf einen Verlust von nativem Myokard vorliegen.

#### Operationalisierung Schlaganfall:

Ein Schlaganfall wurde diagnostiziert, wenn:

- ein neues fokales neurologisches Defizit zentralen Ursprungs auftrat und für mindestens 24 Stunden andauerte (Ausnahme: Versterben des Patienten innerhalb von 24 Stunden), mit oder ohne Bestätigung durch ein bildgebendes Verfahren oder
- ein neues fokales neurologisches Defizit zentralen Ursprungs auftrat und für weniger als 24 Stunden andauerte in Kombination mit einem entsprechenden bildgebenden Nachweis eines zerebralen Infarktes oder einer intrakraniellen Blutung oder
- ein neues fokales neurologisches Defizit zentralen Ursprungs auftrat und für weniger als 24 Stunden andauerte in Kombination mit einer Behandlung in Form einer Thrombolysetherapie oder einer gezielten perkutanen Intervention oder
- eine nicht-fokale Enzephalopathie mit einer Dauer von über 24 Stunden in Kombination mit einem bildgebenden Nachweis eines zerebralen Infarktes oder einer Hirnblutung, die eine Erklärung für den klinischen Zustand des Patienten bietet.

Die Ischämie der Netzhautarterie war in der Definition des Schlaganfalls enthalten.

Um die Definition eines Schlaganfalls zu erfüllen, musste das Defizit neu sein, plötzlich auftreten und durfte nicht auf eine wahrscheinlichere, alternative Ursache, wie beispielsweise einen Tumor oder ein Trauma, zurückzuführen sein.

#### Operationalisierung Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz:

Eine Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz galt als gegeben, wenn es zu einer Einweisung in eine Akutversorgungseinrichtung kam, die einen Krankenhausaufenthalt über Nacht erforderte und die auf einer Exazerbation einer Herzinsuffizienz begründet war, welche folgende Kriterien hinsichtlich der Symptome und der Behandlung erfüllte.

Im Hinblick auf die Symptome bzw. Anzeichen der Herzinsuffizienz musste zum einen mindestens eines der folgenden Symptome einer Herzinsuffizienz vorliegen:

- Zunehmende Dyspnoe
- Verschlechterung einer Orthopnoe
- Paroxysmale nächtliche Dyspnoe
- Zunehmende Müdigkeit / abnehmende Belastbarkeit
- Verschlechterung von Ödemen / Anasarka

Darüber hinaus mussten mindestens zwei der folgenden Symptome bzw. Anzeichen einer Herzinsuffizienz vorliegen:

- Schnelle Gewichtszunahme
- Lungenödem oder Rasselgeräusche
- Erhöhter Jugularvenendruck
- Radiologische Anzeichen einer Herzinsuffizienz
- Periphere Ödeme
- Zunehmende abdominale Distension oder Aszites
- Ventrikulärer Galopp-Ton
- Hepatojugulärer Reflux
- Erhöhtes BNP oder N-terminales pro-BNP
- Kongestive Hepatomegalie (d. h. nicht auf eine intrinsische Lebererkrankung zurückzuführen)
- Invasive / nicht-invasive Tests, die Herzfüllungsdrücke oder ein niedriges Herzzeitvolumen anzeigen

Neben den genannten Kriterien hinsichtlich der Symptome bzw. Anzeichen einer Herzinsuffizienz, musste eine Behandlung mit intravenösen Diuretika, intravenösen Vasodilatoren, intravenösen Inotropika, durch mechanischen Flüssigkeitsentzug oder durch das Einsetzen einer intraaortalen Ballonpumpe erfolgen. Auch der Einsatz von oralen Dauerdiuretika oder eine Dosisintensivierung (Verdopplung) der Erhaltungsdiuretika wurden als Behandlung gewertet.

#### Operationalisierung thromboembolische Ereignisse:

Thromboembolische Ereignisse setzten sich im Rahmen der relevanten Studien aus den Einzelereignissen arterielle Thrombose, tiefe Venenthrombose, Lungenembolie und Gefäßzugangsthrumbose zusammen, welche wie folgt definiert waren:

- Arterielle Thrombose: Thrombose einer peripheren oder zentralen Arterie, die den Blutfluss beeinträchtigt und eine Einleitung einer Antikoagulation, einen chirurgischen Eingriff, eine Angioplastie bzw. ein katheterbasiertes, ein thrombolytisches Verfahren und eine systemische thrombolytische Therapie erfordert.
- Tiefe Venenthrombose: Die Diagnose einer tiefen Venenthrombose erfolgte bei einem entsprechenden klinischen Erscheinungsbild in Kombination mit einer bildgebenden Bestätigung (z. B. mittels CT, Magnetresonanztomographie [MRT], Venographie oder Ultraschall).
- Lungenembolie: Eine Lungenembolie wurde bei neu auftretenden klinischen Anzeichen oder Symptomen einer Lungenembolie in Kombination mit einem bildgebenden Nachweis einer akuten Lungenembolie (z. B. mittels CT mit Kontrastmittel, Lungenarterienangiographie oder Ventilations-/Perfusions-Szintigraphie der Lunge [V/Q-Scan]) diagnostiziert.
- Gefäßzugangsthrumbose: Eine Thrombose eines Gefäßzugangs war definiert als Thrombose einer zuvor offenen Fistel oder eines Transplantatzugangs, die durch eine klinische Untersuchung oder einen radiologischen Nachweis, einschließlich Doppler, Ultraschall,

MRT oder Angiogramm, festgestellt wurde.

**Erhebungszeitpunkt:**

Der Endpunkt wurde ab der Randomisierung bis 4 Wochen nach dem Ende des Behandlungszeitraums erhoben.

**Analysepopulation:**

Für die Sicherheitsanalysen, unter welche auch die Auswertung von MACE fiel, wurde die *Safety*-Population herangezogen. Die *Safety*-Population bestand aus allen Patienten in der randomisierten Population, die mindestens eine Dosis des Studienmedikamentes erhalten haben. Die Analysen dieser Population basierten auf der tatsächlich erhaltenen Behandlung.

**Darstellung der Ergebnisse im Dossier:**

Es werden Ereigniszeitanalysen für die folgenden kombinierten Endpunkte dargestellt:

- Abschnitt 4.3.1.3.1.3.5.1: Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis definiert als Tod jeglicher Ursache, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall
- Abschnitt 4.3.1.3.1.3.5.2: Zeit bis zum kardiovaskulären Tod, nicht-tödlichen Myokardinfarkt oder nicht-tödlichen Schlaganfall
- Abschnitt 4.3.1.3.1.3.5.3: Zeit bis zum ersten, erweiterten MACE:
  - Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz
  - Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis
  - Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen
  - Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis
  - Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen

Zudem werden Ereigniszeitanalysen für die Einzelkomponenten der oben genannten kombinierten Endpunkte dargestellt:

- Abschnitt 4.3.1.3.1.3.5.4: Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Myokardinfarkt
- Abschnitt 4.3.1.3.1.3.5.5: Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Schlaganfall
- Abschnitt 4.3.1.3.1.3.5.6: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz
- Abschnitt 4.3.1.3.1.3.5.7: Zeit bis zum Eintreten eines thromboembolischen Ereignisses, sowie die jeweiligen Einzelkomponenten
  - Zeit bis zur ersten arteriellen Thrombose
  - Zeit bis zur ersten tiefen Venenthrombose
  - Zeit bis zur ersten Lungenembolie
  - Zeit bis zur ersten Gefäßzugangsthrombose

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

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

Tabelle 4-102: Bewertung des Verzerrungspotenzials für schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CI-0016	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
CI-0017	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien CI-0016 und CI-0017 handelt es sich um offene, sponsorverblindete Phase-III-Studien. Somit erfolgte zwar keine Verblindung der Endpunkterheber, doch wurde ein unabhängiges Endpunktbewertungskomitee eingesetzt, um sicherzugehen, dass alle Endpunkte, welche schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse betreffen, auf verblindeter Basis und einheitlich nach denselben Kriterien bewertet wurden. Das Endpunktbewertungskomitee setzte sich dabei aus unabhängigen Experten mit entsprechender Erfahrung und Ausbildung zur Beurteilung der Endpunkte zusammen.

Die Auswertung basierte zwar auf der *Safety*-Population, jedoch wich die *Safety*-Population in beiden Studien nur marginal von der randomisierten Population ab, weshalb die Abweichung vom ITT-Prinzip als vernachlässigbar gering eingestuft wird.

Da es zudem keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, gab, wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der Endpunkte als niedrig eingestuft.

#### 4.3.1.3.1.3.5.1 Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis definiert als Tod jeglicher Ursache, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall

Stellen Sie die Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-103: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis definiert als Tod jeglicher Ursache, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall“ aus der Studie CI-0016 für das zu bewertende Arzneimittel

CI-0016 - Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis definiert als Tod jeglicher Ursache, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall (Wochen)						
Gesamtpopulation (Safety)						
Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95%-KI]	HR [95%-KI]	p-Wert
Vadadustat	179	22 (12,3)	157 (87,7)	NA [NA; NA]	0,97 [0,54; 1,76]	0,9950
Darbepoetin	186	24 (12,9)	162 (87,1)	NA [NA; NA]		
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des Medians mittels Kaplan-Meier-Schätzer, Berechnung der Hazard Ratios mittels Cox-Regression, Berechnung des p-Wertes mittels Log-Rank-Test.</i>						
N: Anzahl an Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht auswertbar						

Tabelle 4-104: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis definiert als Tod jeglicher Ursache, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall“ aus der Studie CI-0017 für das zu bewertende Arzneimittel

CI-0017 - Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis definiert als Tod jeglicher Ursache, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall (Wochen)						
Gesamtpopulation (Safety)						
Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95%-KI]	HR [95%-KI]	p-Wert
Vadadustat	1768	333 (18,8)	1435 (81,2)	NA [NA; NA]	0,96 [0,83; 1,12]	0,4748
Darbepoetin	1769	353 (19,9)	1416 (80,0)	NA [165,71; NA]		
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des Medians mittels Kaplan-Meier-Schätzer, Berechnung der Hazard Ratios mittels Cox-Regression, Berechnung des p-Wertes mittels Log-Rank-Test.</i>						
N: Anzahl an Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht auswertbar						

Im Zeitraum ab der Randomisierung bis zum Ende der Studie erlitten in der Studie CI-0016 im Vadadustat-Arm 12,3 %, im Darbepoetin-Arm 12,9 % der Patienten ein MACE-Ereignis definiert als Tod jeglicher Ursache, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall (Tabelle 4-103). Dabei zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 0,97 [0,54; 1,76],  $p = 0,9950$ ).

In der Studie CI-0017 erlitten im genannten Zeitraum 18,8 % der Patienten im Vadadustat- und 19,9 % der Patienten im Darbepoetin-Arm eines der oben genannten MACE-Ereignisse (Tabelle 4-104). Dabei liegt ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Studienarmen vor (HR [95%-KI]: 0,96 [0,83; 1,12],  $p = 0,4748$ ).

Eine Schätzung des jeweiligen Medians ist nicht möglich, da in beiden Studien nicht genügend Ereignisse erreicht wurden (Abbildung 4-43 und Abbildung 4-44).

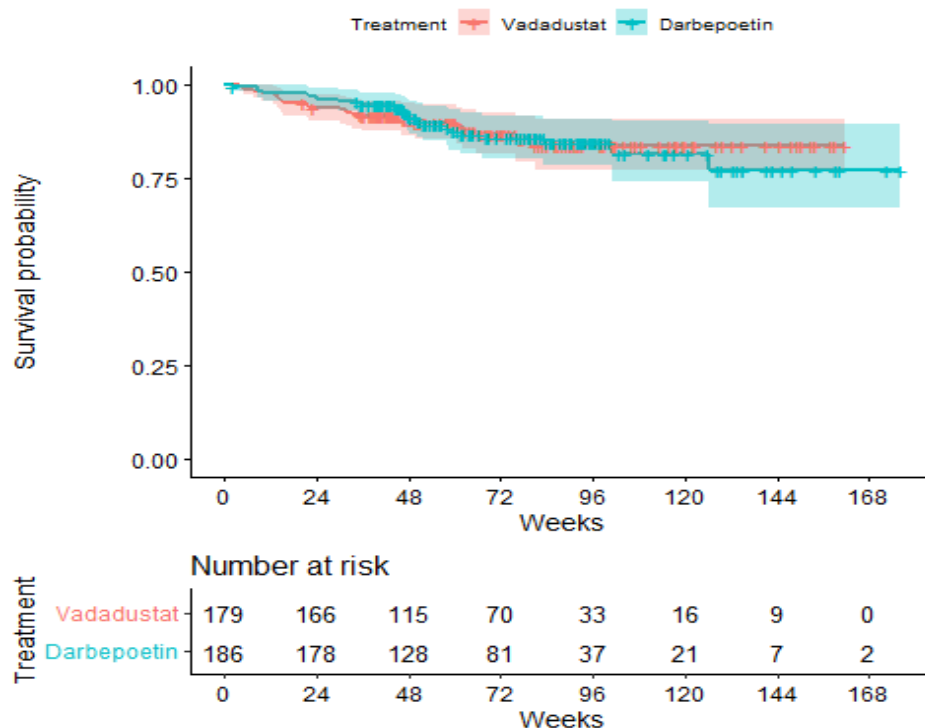


Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurve für die „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis definiert als Tod jeglicher Ursache, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall“ in der Studie CI-0016



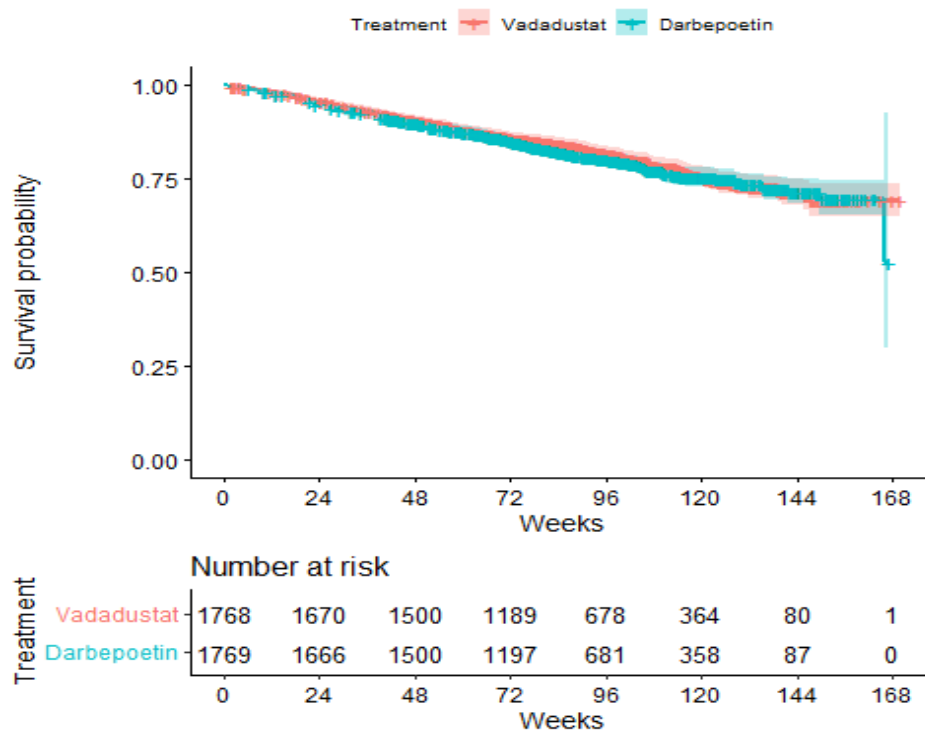


Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurve für die „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis definiert als Tod jeglicher Ursache, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall“ in der Studie CI-0017

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

### Meta-Analyse

Da die Studien CI-0016 und CI-0017 die gleiche Fragestellung adressieren und eine ausreichende methodische und medizinische Vergleichbarkeit aufweisen, ist im Folgenden eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse des Endpunktes „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis definiert als Tod jeglicher Ursache, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall“ dargestellt. Detaillierte Angaben zur Methodik der durchgeführten Meta-Analyse sind unter Abschnitt 4.2.5.3 angegeben.

Da im Rahmen des vorliegenden Dossiers eine Meta-Analyse aggregierter Daten aus den beiden genannten Einzelstudien und keine IPD-Meta-Analyse durchgeführt wurde, ist eine Darstellung einer Kaplan-Meier-Kurve an dieser Stelle nicht möglich.

Die Beurteilung der Heterogenität erfolgte anhand der Berechnung des Cochrans Q,  $I^2$  und der Between-Study-Varianz. Da sich anhand der Heterogenitätstests keine Heterogenität für den betrachteten Effektschätzer zeigt ( $I^2 = 0\%$ ,  $\tau^2 = 0\%$ ,  $p > 0,05$ ), ist die nachfolgende meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse sachgerecht (Abbildung 4-45).

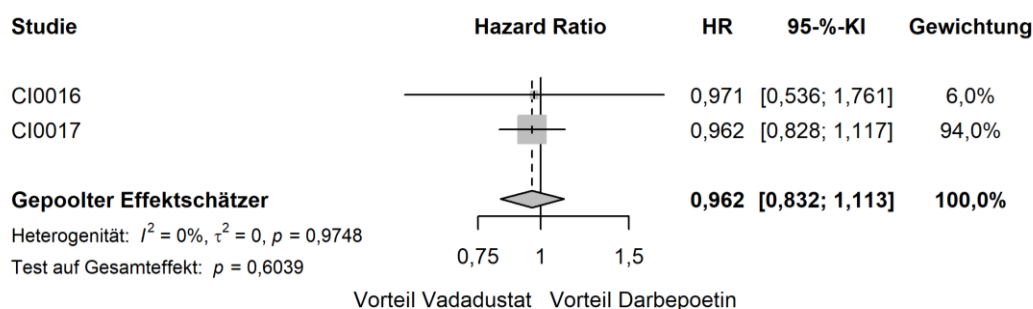


Abbildung 4-45: Forest Plot der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis definiert als Tod jeglicher Ursache, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall“

Tabelle 4-105: Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis definiert als Tod jeglicher Ursache, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall“

Meta-Analyse - Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis definiert als Tod jeglicher Ursache, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall (Wochen)					
Gesamtpopulation (Safety)					
Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	HR [95%-KI]	p-Wert
Vadadustat	1947	355 (18,2)	1592 (81,8)	0,96 [0,83; 1,11]	0,6039
Darbepoetin	1955	377 (19,3)	1578 (80,7)		

*Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum Hazard Ratio, Berechnung des Hazard Ratios mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.*

N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall

Die Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis definiert als Tod jeglicher Ursache, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall“ bestätigt die Ergebnisse der Einzelstudien. Wie aus Tabelle 4-105 ersichtlich wird, erlitten im Zeitraum ab der Randomisierung bis zum Ende der jeweiligen Studie 18,2 % bzw. 19,3 % der gepoolten Vadadustat bzw. Darbepoetin behandelten Patienten eines der oben genannten Ereignisse. Somit zeigt sich in der meta-analytischen

Zusammenfassung analog zu den Ergebnissen der Einzelstudien kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (HR [95%-KI]: 0,96 [0,83; 1,11], p = 0,6039).

### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien CI-0016 und CI-0017 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Somit ist ebenfalls eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.

#### 4.3.1.3.1.3.5.2 Zeit bis zum kardiovaskulären Tod, nicht-tödlichen Myokardinfarkt oder nicht-tödlichen Schlaganfall

Stellen Sie die Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-106: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum kardiovaskulären Tod, nicht-tödlichen Myokardinfarkt oder nicht-tödlichen Schlaganfall“ aus der Studie CI-0016 für das zu bewertende Arzneimittel

CI-0016 - Zeit bis zum kardiovaskulären Tod, nicht-tödlichen Myokardinfarkt oder nicht-tödlichen Schlaganfall (Wochen)							
Gesamtpopulation (Safety)							
Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	CIF W52 [95%-KI]	CIF W104 [95%-KI]	CIF W156 [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Vadadustat	179	16 (8,9)	163 (91,1)	0,09 [0,05; 0,14]	0,10 [0,06; 0,15]	0,10 [0,06; 0,15]	1,36 [0,67; 2,77] 0,5210
Darbepoetin	186	14 (7,5)	172 (92,5)	0,04 [0,02; 0,08]	0,12 [0,06; 0,21]	0,17 [0,07; 0,29]	
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Wertes mittels Gray-Test für konkurrierende Risiken, Berechnung der Hazard Ratios mittels Proportional-Subdistribution-Hazard-Regressionsmodell, Kumulative Inzidenzfunktionen (CIF) stellen die Wahrscheinlichkeit des Auftretens des Endpunktes in Konkurrenz zu "Tod" für die entsprechende Woche (W) dar.</i>							
N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; CIF: Kumulative Inzidenzfunktion; HR: Hazard Ratio; W: Woche; KI: Konfidenzintervall.							

Tabelle 4-107: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum kardiovaskulären Tod, nicht-tödlichen Myokardinfarkt oder nicht-tödlichen Schlaganfall“ aus der Studie CI-0017 für das zu bewertende Arzneimittel

<b>CI-0017 - Zeit bis zum kardiovaskulären Tod, nicht-tödlichen Myokardinfarkt oder nicht-tödlichen Schlaganfall (Wochen)</b>							
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>							
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>Zensiert (%)</b>	<b>CIF W52 [95%-KI]</b>	<b>CIF W104 [95%-KI]</b>	<b>CIF W156 [95%-KI]</b>	<b>HR [95%-KI] p-Wert</b>
Vadadustat	1768	209 (11,8)	1559 (88,2)	0,07 [0,06; 0,08]	0,13 [0,11; 0,15]	0,18 [0,15; 0,22]	0,94 [0,78; 1,13] 0,3875
Darbepoetin	1769	228 (12,9)	1541 (87,1)	0,08 [0,07; 0,09]	0,14 [0,12; 0,16]	0,18 [0,15; 0,21]	
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Wertes mittels Gray-Test für konkurrierende Risiken, Berechnung der Hazard Ratios mittels Proportional-Subdistribution-Hazard-Regressionsmodell, Kumulative Inzidenzfunktionen (CIF) stellen die Wahrscheinlichkeit des Auftretens des Endpunktes in Konkurrenz zu "Tod" für die entsprechende Woche (W) dar.</i>							
N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; CIF: Kumulative Inzidenzfunktion; HR: Hazard Ratio; W: Woche; KI: Konfidenzintervall							

Im Zeitraum ab der Randomisierung bis zum Ende der Studie erlitten in der Studie CI-0016 im Vadadustat-Arm 8,9 %, im Darbepoetin-Arm 7,5 % der Patienten einen kardiovaskulären Tod, einen nicht-tödlichen Myokardinfarkt oder einen nicht-tödlichen Schlaganfall (Tabelle 4-106). Dabei zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,36 [0,67; 2,77], p = 0,5210).

In der Studie CI-0017 erlitten im genannten Zeitraum 11,8 % der Patienten im Vadadustat- und 12,9 % der Patienten im Darbepoetin-Arm eines der genannten Ereignisse (Tabelle 4-107). Dabei liegt ebenfalls kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor (HR [95%-KI]: 0,94 [0,78; 1,13], p = 0,3875).

Da der nicht-kardiovaskuläre Tod bzw. der Tod unbekannter Ursache konkurrierende Ereignisse für alle Einzelkomponenten des hier betrachteten kombinierten Endpunktes darstellen, ist eine Ermittlung des Medians mittels Kaplan-Meier-Schätzer, die Berechnung des Hazard Ratios mittels Cox-Regression und die Berechnung des p-Wertes mittels Log-Rang-Test an dieser Stelle nicht möglich. Gemäß den Allgemeinen Methoden des IQWiG müssen in Fällen wie diesem, spezielle Methoden der Überlebenszeitanalyse für konkurrierende Risiken angewendet werden. Eine gewöhnliche Kaplan-Meier-Kurve würde zu einer Überschätzung des absoluten Risikos führen [33]. Infolgedessen wurden kumulative Inzidenzfunktionen (CIF) angewendet, welche die Wahrscheinlichkeit des Auftretens des Endpunktes in Konkurrenz zu den übrigen Risiken für den angegebenen Zeitpunkt beschreiben. Die Berechnung des Hazard Ratios erfolgte mittels des Proportional-Subdistribution-Hazard-Regressionsmodells, die Berechnung des p-Wertes mittels Gray-Test für konkurrierende Risiken. Ergänzend wurden kumulative Inzidenzkurven in Anhang 4-G dargestellt.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

## Meta-Analyse

Da die Studien CI-0016 und CI-0017 die gleiche Fragestellung adressieren und eine ausreichende methodische und medizinische Vergleichbarkeit aufweisen, ist im Folgenden eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse des Endpunktes „Zeit bis zum kardiovaskulären Tod, nicht-tödlichen Myokardinfarkt oder nicht-tödlichen Schlaganfall“ dargestellt. Detaillierte Angaben zur Methodik der durchgeführten Meta-Analyse sind unter Abschnitt 4.2.5.3 angegeben.

Die Beurteilung der Heterogenität erfolgte anhand der Berechnung des Cochrans Q,  $I^2$  und der Between-Study-Varianz. Da sich anhand der Heterogenitätstests keine Heterogenität für den betrachteten Effektschätzer zeigt ( $I^2 = 0\%$ ,  $\tau^2 = 0\%$ ,  $p > 0,05$ ), ist die nachfolgende meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse sachgerecht (Abbildung 4-46).

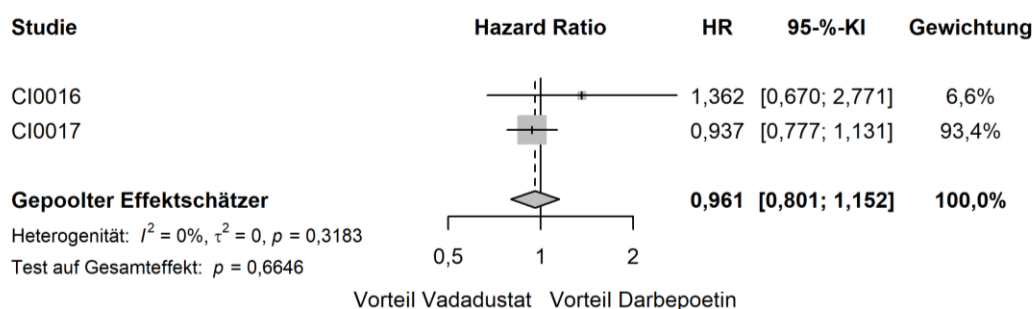


Abbildung 4-46: Forest Plot der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „Zeit bis zum kardiovaskulären Tod, nicht-tödlichen Myokardinfarkt oder nicht-tödlichen Schlaganfall“

Tabelle 4-108: Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „Zeit bis zum kardiovaskulären Tod, nicht-tödlichen Myokardinfarkt oder nicht-tödlichen Schlaganfall“

<b>Meta-Analyse - Zeit bis zum kardiovaskulären Tod, nicht-tödlichen Myokardinfarkt oder nicht-tödlichen Schlaganfall (Wochen)</b>					
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>					
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>Zensiert (%)</b>	<b>HR [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
Vadadustat	1947	225 (11,6)	1722 (88,4)	0,96 [0,80; 1,15]	0,6646
Darbepoetin	1955	242 (12,4)	1713 (87,6)		
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum Hazard Ratio, Berechnung des Hazard Ratios mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>					
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall					

Die Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „Zeit bis zum kardiovaskulären Tod, nicht-tödlichen Myokardinfarkt oder nicht-tödlichen Schlaganfall“ bestätigt die Ergebnisse der Einzelstudien. Wie aus Tabelle 4-108 hervorgeht, erlitten im Zeitraum ab der Randomisierung bis zum Ende der jeweiligen Studie 11,6 % bzw. 12,4 % der gepoolten Vadadustat bzw. Darbepoetin behandelten Patienten eines der genannten Ereignisse, wobei sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zeigt (HR [95%-KI]: 0,96 [0,80; 1,15], p = 0,6646).

### **Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien CI-0016 und CI-0017 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Somit ist ebenfalls eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.

#### **4.3.1.3.1.3.5.3 Zeit bis zum ersten erweiterten MACE-Ereignis**

*Stellen Sie die Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Im Rahmen der erweiterten MACE-Definition wurden verschiedene kombinierte Endpunkte untersucht, welche neben MACE, definiert als Tod jeglicher Ursache, nicht-tödlicher Myokardinfarkt und nicht-tödlicher Schlaganfall, zusätzlich die Ereignisse Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und / oder thromboembolische Ereignisse berücksichtigten.

**Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz**

Tabelle 4-109: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ aus der Studie CI-0016 für das zu bewertende Arzneimittel

<b>CI-0016 - Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (Wochen)</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>Zensiert (%)</b>	<b>Median [95%-KI]</b>	<b>HR [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
Vadadustat	179	29 (16,2)	150 (83,8)	NA [NA; NA]	1,13 [0,66; 1,93]	0,5872
Darbepoetin	186	28 (15,1)	158 (85,0)	NA [NA; NA]		
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des Medians mittels Kaplan-Meier-Schätzer, Berechnung der Hazard Ratios mittels Cox-Regression, Berechnung des p-Wertes mittels Log-Rank-Test.</i>						
N: Anzahl an Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht auswertbar						

Tabelle 4-110: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ aus der Studie CI-0017 für das zu bewertende Arzneimittel

<b>CI-0017 - Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (Wochen)</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>Zensiert (%)</b>	<b>Median [95%-KI]</b>	<b>HR [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
Vadadustat	1768	375 (21,2)	1393 (78,8)	NA [NA; NA]	0,94 [0,82; 1,08]	0,3008
Darbepoetin	1769	405 (22,9)	1364 (77,1)	NA [NA; NA]		
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des Medians mittels Kaplan-Meier-Schätzer, Berechnung der Hazard Ratios mittels Cox-Regression, Berechnung des p-Wertes mittels Log-Rank-Test.</i>						
N: Anzahl an Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht auswertbar						

Im Zeitraum ab der Randomisierung bis zum Ende der Studie erlitten in der Studie CI-0016 im Vadadustat-Arm 16,2 %, im Darbepoetin-Arm 15,1 % der Patienten ein MACE-Ereignis (definiert als Tod jeglicher Ursache, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall) oder eine Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (Tabelle 4-109). Die

Häufigkeit des Auftretens der genannten Ereignisse ist somit vergleichbar. Folglich zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt (HR [95%-KI]: 1,13 [0,66; 1,93],  $p = 0,5872$ ).

In der Studie CI-0017 erlitten im genannten Zeitraum 21,2 % der Patienten im Vadadustat- und 22,9 % der Patienten im Darbepoetin-Arm eines der oben genannten Ereignisse (Tabelle 4-110). Somit liegt hier ebenfalls eine vergleichbare Häufigkeit des Auftretens der Ereignisse vor und es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 0,94 [0,82; 1,08],  $p = 0,3008$ ).

Eine Schätzung des jeweiligen Medians ist nicht möglich, da in beiden Studien nicht genügend Ereignisse erreicht wurden (Abbildung 4-47 und Abbildung 4-48).

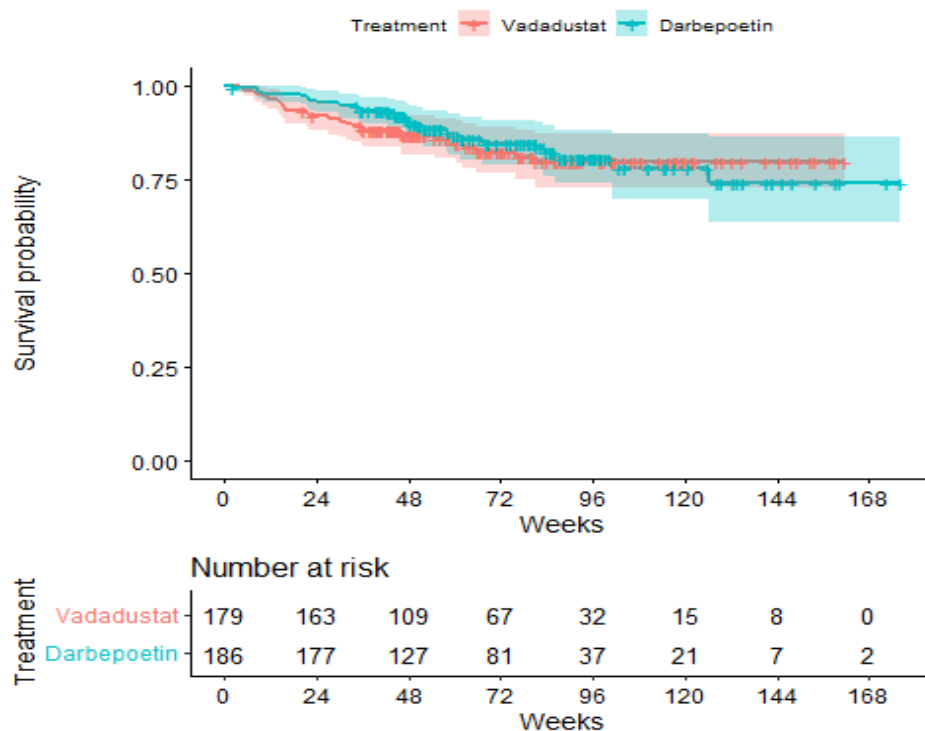


Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurve für die „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ in der Studie CI-0016



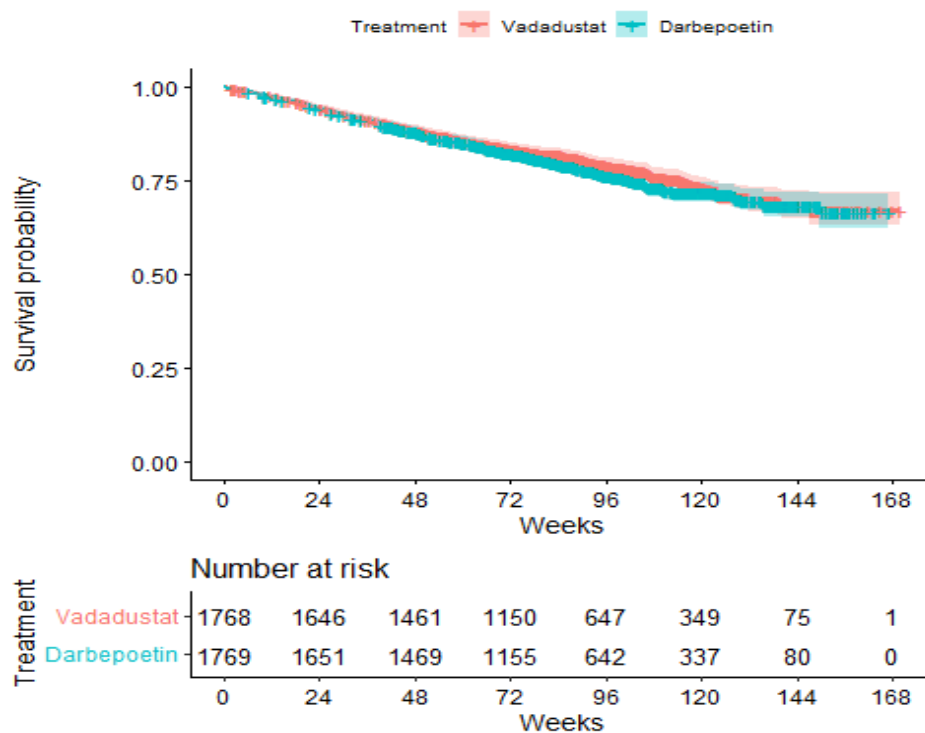


Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurve für die „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ in der Studie CI-0017

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

### Meta-Analyse

Da die Studien CI-0016 und CI-0017 die gleiche Fragestellung adressieren und eine ausreichende methodische und medizinische Vergleichbarkeit aufweisen, ist im Folgenden eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse des Endpunktes „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ dargestellt. Detaillierte Angaben zur Methodik der durchgeführten Meta-Analyse sind unter Abschnitt 4.2.5.3 angegeben.

Da im Rahmen des vorliegenden Dossiers eine Meta-Analyse aggregierter Daten aus den beiden genannten Einzelstudien und keine IPD-Meta-Analyse durchgeführt wurde, ist eine Darstellung einer Kaplan-Meier-Kurve an dieser Stelle nicht möglich.

Die Beurteilung der Heterogenität erfolgte anhand der Berechnung des Cochrans Q,  $I^2$  und der Between-Study-Varianz. Da sich anhand der Heterogenitätstests keine Heterogenität für den betrachteten Effektschätzer zeigt ( $I^2 = 0\%$ ,  $\tau^2 = 0\%$ ,  $p > 0,05$ ), ist die nachfolgende meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse sachgerecht (Abbildung 4-49).

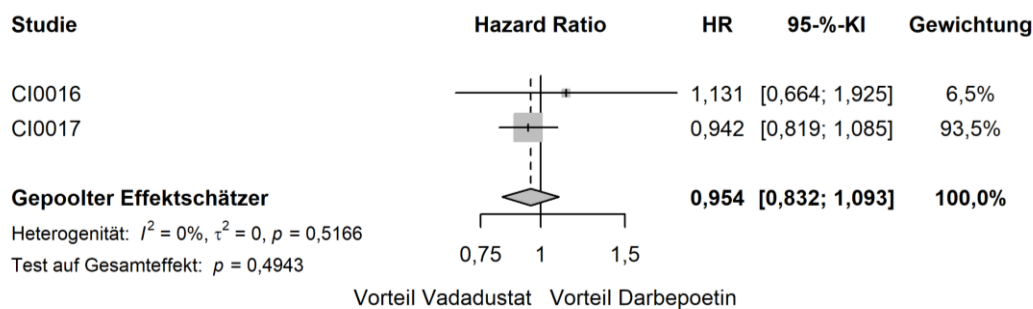


Abbildung 4-49: Forest Plot der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“

Tabelle 4-111: Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“

Meta-Analyse - Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (Wochen)					
Gesamtpopulation (Safety)					
Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	HR [95%-KI]	p-Wert
Vadadustat	1947	404 (20,7)	1543 (79,3)	0,95 [0,83; 1,09]	0,4943
Darbepoetin	1955	433 (22,1)	1522 (77,9)		
Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum Hazard Ratio, Berechnung des Hazard Ratios mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.					
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall					

Die Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ bestätigt die Ergebnisse der Einzelstudien. Im Zeitraum ab der Randomisierung bis zum Ende der jeweiligen Studie erlitten 20,7 % bzw. 22,1 % der gepoolten Vadadustat bzw. Darbepoetin behandelten Patienten eines der oben genannten Ereignisse (Tabelle 4-111). Somit zeigt sich analog zu den Ergebnissen der Einzelstudien kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt (HR [95%-KI]: 0,95 [0,83; 1,09],  $p = 0,4943$ ).

**Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis**

Tabelle 4-112: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis“ aus der Studie CI-0016 für das zu bewertende Arzneimittel

<b>CI-0016 - Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis (Wochen)</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>Zensiert (%)</b>	<b>Median [95%-KI]</b>	<b>HR [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
Vadadustat	179	34 (19,0)	145 (81,0)	NA [NA; NA]	0,96 [0,60; 1,53]	0,8564
Darbepoetin	186	39 (21,0)	147 (79,0)	NA [NA; NA]		
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des Medians mittels Kaplan-Meier-Schätzer, Berechnung der Hazard Ratios mittels Cox-Regression, Berechnung des p-Wertes mittels Log-Rank-Test.</i>						
N: Anzahl an Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht auswertbar						

Tabelle 4-113: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis“ aus der Studie CI-0017 für das zu bewertende Arzneimittel

<b>CI-0017 - Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis (Wochen)</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>Zensiert (%)</b>	<b>Median [95%-KI]</b>	<b>HR [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
Vadadustat	1768	485 (27,4)	1283 (72,6)	NA [NA; NA]	1,00 [0,89; 1,14]	0,7992
Darbepoetin	1769	500 (28,3)	1269 (71,7)	NA [NA; NA]		
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des Medians mittels Kaplan-Meier-Schätzer, Berechnung der Hazard Ratios mittels Cox-Regression, Berechnung des p-Wertes mittels Log-Rank-Test.</i>						
N: Anzahl an Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht auswertbar						

Im Zeitraum ab der Randomisierung bis zum Ende der Studie erlitten in der Studie CI-0016 im Vadadustat-Arm 19,0 %, im Darbepoetin-Arm 21,0 % der Patienten ein MACE-Ereignis (definiert als Tod jeglicher Ursache, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall), eine Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein

thromboembolisches Ereignis (Tabelle 4-112). In der Studie CI-0017 erlitten im genannten Zeitraum 27,4 % der Patienten im Vadadustat- und 28,3 % der Patienten im Darbepoetin-Arm eines der oben genannten Ereignisse (Tabelle 4-113). Somit war die Häufigkeit des Auftretens der genannten Ereignisse zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. Es zeigen sich in beiden Studien keine statistisch signifikanten Behandlungseffekte (HR [95%-KI]: 0,96 [0,60; 1,53],  $p = 0,8564$  in der Studie CI-0016 bzw. HR [95%-KI]: 1,00 [0,89; 1,14],  $p = 0,7992$  in der Studie CI-0017).

Eine Schätzung des jeweiligen Medians ist nicht möglich, da in beiden Studien nicht genügend Ereignisse erreicht wurden (Abbildung 4-50 und Abbildung 4-51).

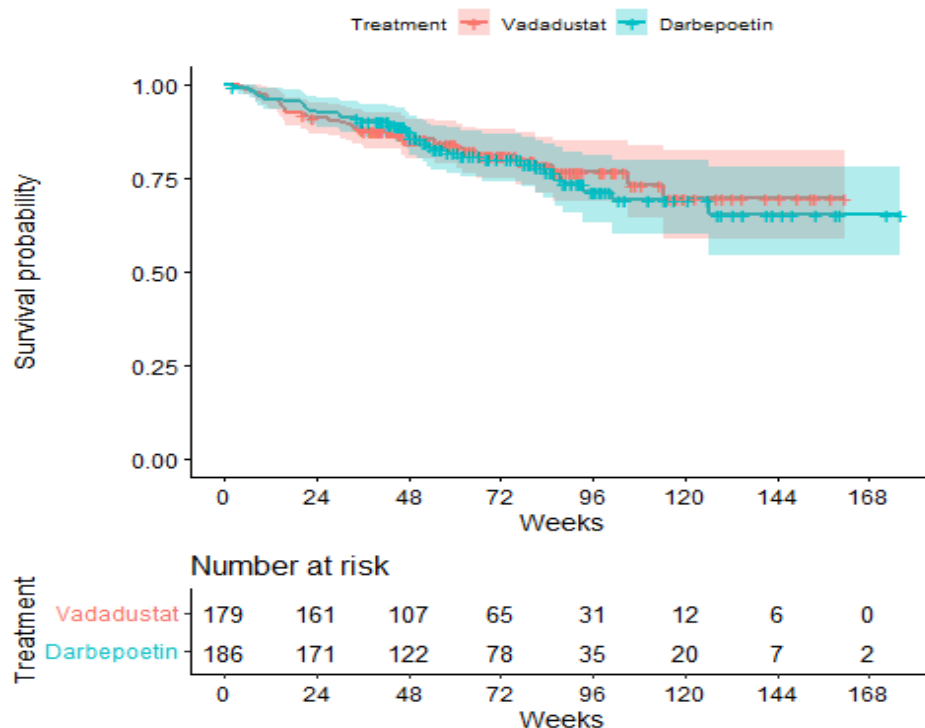


Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurve für die „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis“ in der Studie CI-0016

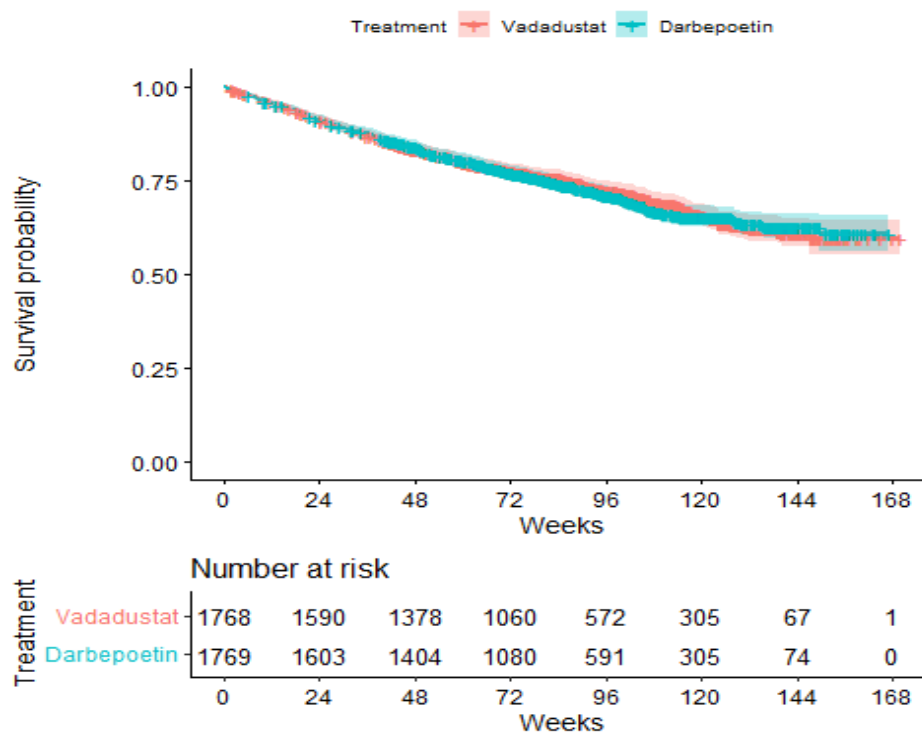


Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurve für die „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis“ in der Studie CI-0017

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

### Meta-Analyse

Da die Studien CI-0016 und CI-0017 die gleiche Fragestellung adressieren und eine ausreichende methodische und medizinische Vergleichbarkeit aufweisen, ist im Folgenden eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse des Endpunktes „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis“ dargestellt. Detaillierte Angaben zur Methodik der durchgeführten Meta-Analyse sind unter Abschnitt 4.2.5.3 angegeben.

Da im Rahmen des vorliegenden Dossiers eine Meta-Analyse aggregierter Daten aus den beiden genannten Einzelstudien und keine IPD-Meta-Analyse durchgeführt wurde, ist eine Darstellung einer Kaplan-Meier-Kurve an dieser Stelle nicht möglich.

Die Beurteilung der Heterogenität erfolgte anhand der Berechnung des Cochrans Q, I<sup>2</sup> und der Between-Study-Varianz. Da sich anhand der Heterogenitätstests keine Heterogenität für den betrachteten Effektschätzer zeigt (I<sup>2</sup> = 0 %,  $\tau^2$  = 0 %, p > 0,05), ist die nachfolgende meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse sachgerecht (Abbildung 4-52).

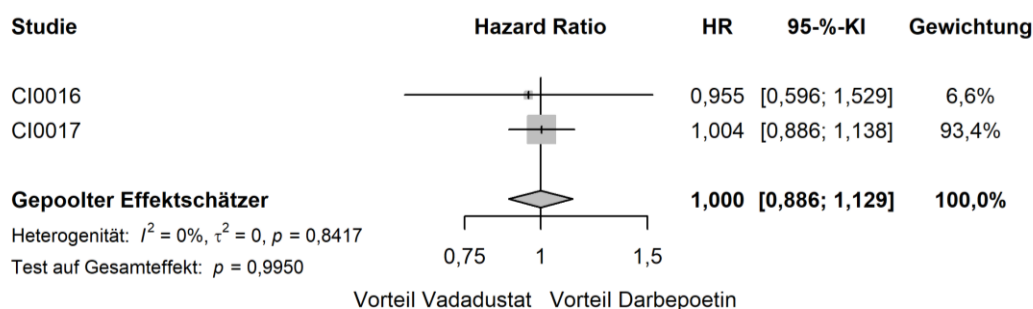


Abbildung 4-52: Forest Plot der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis“

Tabelle 4-114: Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis“

Meta-Analyse - Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis (Wochen)					
Gesamtpopulation (Safety)					
Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	HR [95%-KI]	p-Wert
Vadadustat	1947	519 (26,7)	1428 (73,3)	1,00 [0,89; 1,13]	0,9950
Darbepoetin	1955	539 (27,6)	1416 (72,4)		
Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum Hazard Ratio, Berechnung des Hazard Ratios mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.					
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall					

Die Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis“ bestätigt die Ergebnisse der Einzelstudien. Wie aus Tabelle 4-114 dargestellt ist, erlitten im Zeitraum ab der Randomisierung bis zum Ende der jeweiligen Studie 26,7 % bzw. 27,6 % der gepoolten Vadadustat bzw. Darbepoetin behandelten Patienten eines der genannten Ereignisse, wobei sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zeigt (HR [95%-KI]: 1,00 [0,89; 1,13], p = 0,9950).

**Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen**

Tabelle 4-115: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen“ aus der Studie CI-0016 für das zu bewertende Arzneimittel

<b>CI-0016 - Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen (Wochen)</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>Zensiert (%)</b>	<b>Median [95.-%-KI]</b>	<b>HR [95.-%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
Vadadustat	179	29 (16,2)	150 (83,8)	NA [NA; NA]	1,04 [0,62; 1,74]	0,8875
Darbepoetin	186	31 (16,7)	155 (83,3)	NA [NA; NA]		
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des Medians mittels Kaplan-Meier-Schätzer, Berechnung der Hazard Ratios mittels Cox-Regression, Berechnung des p-Wertes mittels Log-Rank-Test.</i>						
N: Anzahl an Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht auswertbar						

Tabelle 4-116: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen“ aus der Studie CI-0017 für das zu bewertende Arzneimittel

<b>CI-0017 - Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen (Wochen)</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>Zensiert (%)</b>	<b>Median [95.-%-KI]</b>	<b>HR [95.-%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
Vadadustat	1768	391 (22,1)	1377 (77,9)	NA [NA; NA]	0,96 [0,83; 1,10]	0,3720
Darbepoetin	1769	418 (23,6)	1351 (76,4)	NA [NA; NA]		
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des Medians mittels Kaplan-Meier-Schätzer, Berechnung der Hazard Ratios mittels Cox-Regression, Berechnung des p-Wertes mittels Log-Rank-Test.</i>						
N: Anzahl an Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht auswertbar						

Im Zeitraum ab der Randomisierung bis zum Ende der Studie erlitten in der Studie CI-0016 im Vadadustat-Arm 16,2 %, im Darbepoetin-Arm 16,7 % der Patienten ein MACE-Ereignis

(definiert als Tod jeglicher Ursache, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall), eine Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen (Tabelle 4-115). Die Ereignisse traten somit vergleichbar häufig auf. Im Hinblick auf den hier betrachteten Endpunkt zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 1,04 [0,62; 1,74],  $p = 0,8875$ ).

In der Studie CI-0017 erlitten im genannten Zeitraum 22,1 % der Patienten im Vadadustat- und 23,6 % der Patienten im Darbepoetin-Arm eines der oben genannten Ereignisse (Tabelle 4-116). Somit liegt hier ebenfalls eine vergleichbare Häufigkeit des Auftretens der Ereignisse vor und es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 0,96 [0,83; 1,10],  $p = 0,3720$ ).

Eine Schätzung des jeweiligen Medians ist nicht möglich, da in beiden Studien nicht genügend Ereignisse erreicht wurden (Abbildung 4-53 und Abbildung 4-54).

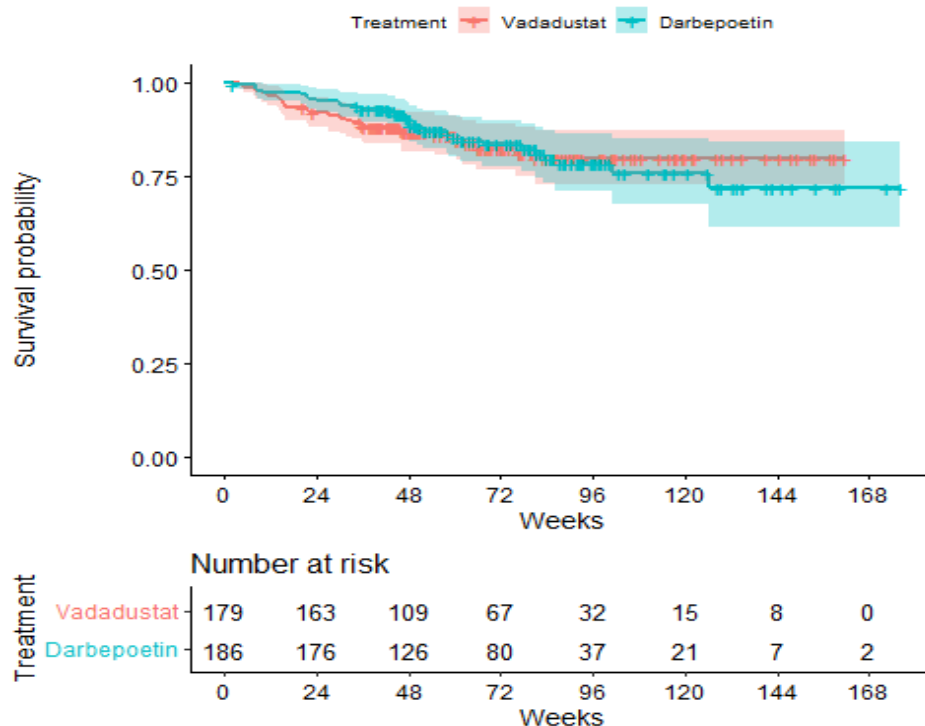


Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurve für die „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen“ in der Studie CI-0016



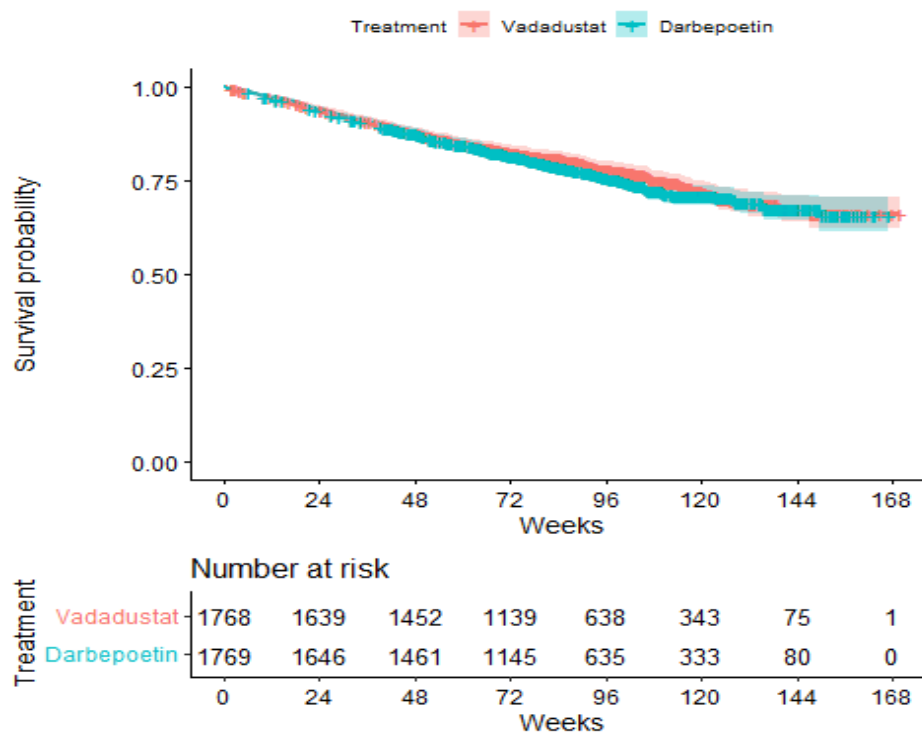


Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurve für die „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen“ in der Studie CI-0017

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

### Meta-Analyse

Da die Studien CI-0016 und CI-0017 die gleiche Fragestellung adressieren und eine ausreichende methodische und medizinische Vergleichbarkeit aufweisen, ist im Folgenden eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse des Endpunktes „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen“ dargestellt. Detaillierte Angaben zur Methodik der durchgeführten Meta-Analyse sind unter Abschnitt 4.2.5.3 angegeben.

Da im Rahmen des vorliegenden Dossiers eine Meta-Analyse aggregierter Daten aus den beiden genannten Einzelstudien und keine IPD-Meta-Analyse durchgeführt wurde, ist eine Darstellung einer Kaplan-Meier-Kurve an dieser Stelle nicht möglich.

Die Beurteilung der Heterogenität erfolgte anhand der Berechnung des Cochrans Q,  $I^2$  und der Between-Study-Varianz. Da sich anhand der Heterogenitätstests keine Heterogenität für den betrachteten Effektschätzer zeigt ( $I^2 = 0\%$ ,  $\tau^2 = 0\%$ ,  $p > 0,05$ ), ist die nachfolgende meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse sachgerecht (Abbildung 4-55).

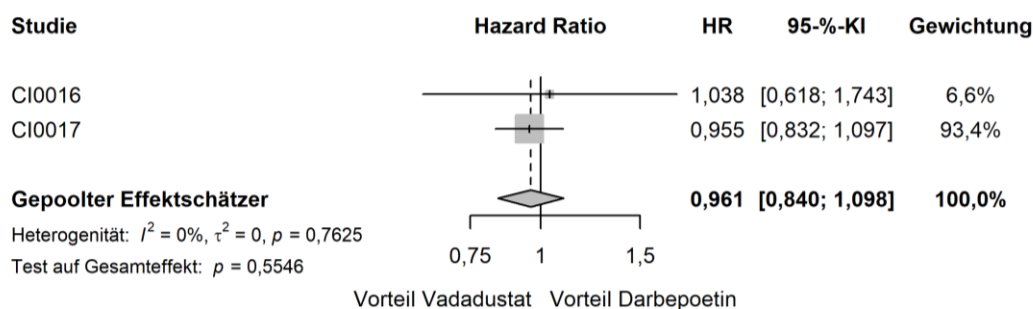


Abbildung 4-55: Forest Plot der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen“

Tabelle 4-117: Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen“

Meta-Analyse - Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen (Wochen)					
Gesamtpopulation (Safety)					
Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	HR [95%-KI]	p-Wert
Vadadustat	1947	420 (21,6)	1527 (78,4)	0,96 [0,84; 1,10]	0,5546
Darbepoetin	1955	449 (23,0)	1506 (77,0)		
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum Hazard Ratio, Berechnung des Hazard Ratios mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>					
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall					

Die Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen“ bestätigt die Ergebnisse der Einzelstudien. Im Zeitraum ab der Randomisierung bis zum Ende der jeweiligen

Studie waren jeweils 21,6 % bzw. 23,0 % der gepoolten Vadadustat bzw. Darbepoetin behandelten Patienten mindestens einmal von einem der genannten Ereignisse betroffen (Tabelle 4-117). Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (HR [95%-KI]: 0,96 [0,84; 1,10],  $p = 0,5546$ ).

### ***Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis***

Tabelle 4-118: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis“ aus der Studie CI-0016 für das zu bewertende Arzneimittel

<b>CI-0016 - Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis (Wochen)</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>Zensiert (%)</b>	<b>Median [95%-KI]</b>	<b>HR [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
Vadadustat	179	29 (16,2)	150 (83,8)	NA [NA; NA]	0,90 [0,54; 1,49]	0,6625
Darbepoetin	186	35 (18,8)	151 (81,2)	NA [NA; NA]		
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des Medians mittels Kaplan-Meier-Schätzer, Berechnung der Hazard Ratios mittels Cox-Regression, Berechnung des p-Wertes mittels Log-Rank-Test.</i>						
N: Anzahl an Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht auswertbar						

Tabelle 4-119: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis“ aus der Studie CI-0017 für das zu bewertende Arzneimittel

<b>CI-0017 - Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis (Wochen)</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>Zensiert (%)</b>	<b>Median [95%-KI]</b>	<b>HR [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
Vadadustat	1768	452 (25,6)	1316 (74,4)	NA [NA; NA]	1,03 [0,90; 1,17]	0,9028
Darbepoetin	1769	455 (25,7)	1314 (74,3)	165,71 [165,71; NA]		
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des Medians mittels Kaplan-Meier-Schätzer, Berechnung der Hazard Ratios mittels Cox-Regression, Berechnung des p-Wertes mittels Log-Rank-Test.</i>						
N: Anzahl an Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht auswertbar						

Im Zeitraum ab der Randomisierung bis zum Ende der Studie erlitten in der Studie CI-0016 im Vadadustat-Arm 16,2 %, im Darbepoetin-Arm 18,1 % der Patienten ein MACE-Ereignis (definiert als Tod jeglicher Ursache, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher

Schlaganfall) oder ein thromboembolisches Ereignis (Tabelle 4-118). Die Häufigkeit des Auftretens der genannten Ereignisse ist somit vergleichbar. Folglich zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt (HR [95%-KI]: 0,90 [0,54; 1,49],  $p = 0,6625$ ).

In der Studie CI-0017 erlitten im genannten Zeitraum 25,6 % der Patienten im Vadadustat- und 25,7 % der Patienten im Darbepoetin-Arm eines der oben genannten Ereignisse (Tabelle 4-119). Somit liegt hier ebenfalls eine vergleichbare Häufigkeit des Auftretens der Ereignisse vor und es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 1,03 [0,90; 1,17],  $p = 0,9028$ ).

Eine Schätzung des jeweiligen Medians ist nicht möglich, da in beiden Studien nicht genügend Ereignisse erreicht wurden (Abbildung 4-56 und Abbildung 4-57).

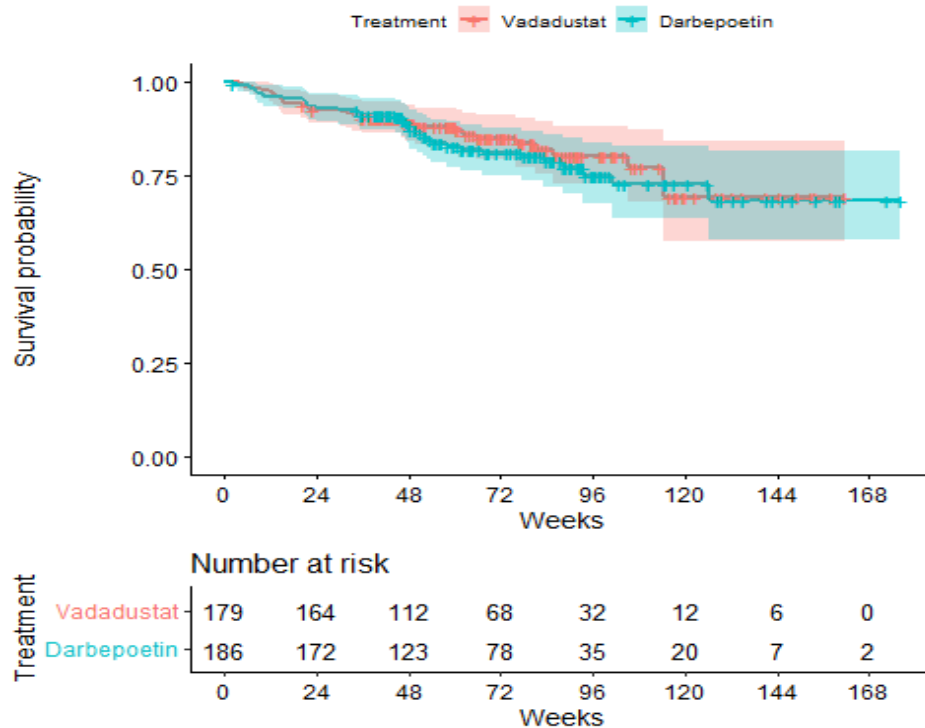


Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurve für die „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis“ in der Studie CI-0016

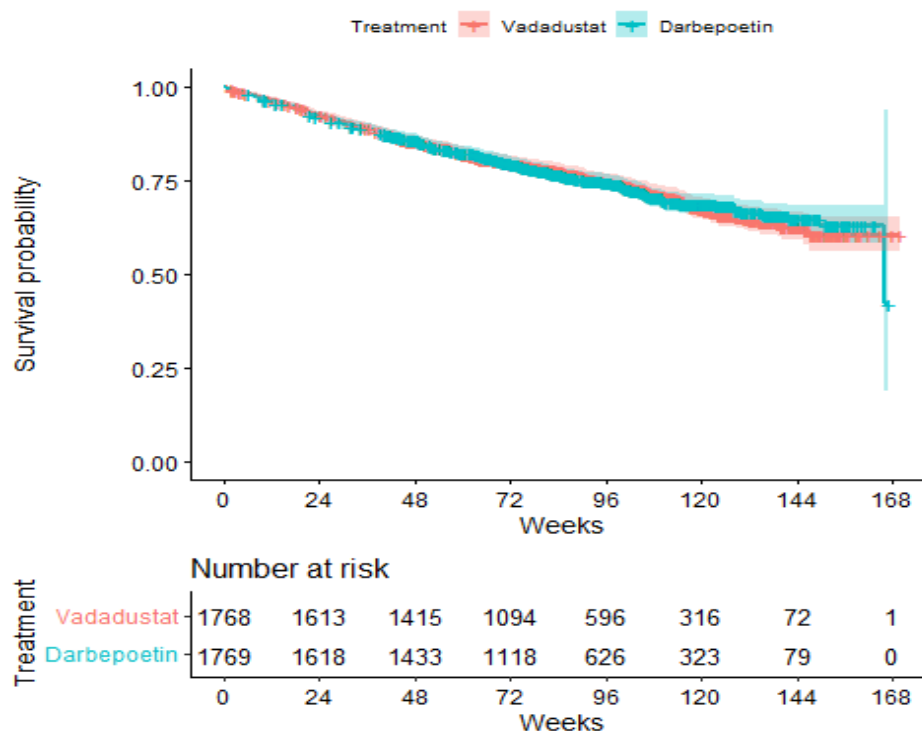


Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurve für die „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis“ in der Studie CI-0017

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

### Meta-Analyse

Da die Studien CI-0016 und CI-0017 die gleiche Fragestellung adressieren und eine ausreichende methodische und medizinische Vergleichbarkeit aufweisen, ist im Folgenden eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse des Endpunktes „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis“ dargestellt. Detaillierte Angaben zur Methodik der durchgeführten Meta-Analyse sind unter Abschnitt 4.2.5.3 angegeben.

Da im Rahmen des vorliegenden Dossiers eine Meta-Analyse aggregierter Daten aus den beiden genannten Einzelstudien und keine IPD-Meta-Analyse durchgeführt wurde, ist eine Darstellung einer Kaplan-Meier-Kurve an dieser Stelle nicht möglich.

Die Beurteilung der Heterogenität erfolgte anhand der Berechnung des Cochrans Q,  $I^2$  und der Between-Study-Varianz. Da sich anhand der Heterogenitätstests keine Heterogenität für den

betrachteten Effektschätzer zeigt ( $I^2 = 0 \%$ ,  $\tau^2 = 0 \%$ ,  $p > 0,05$ ), ist die nachfolgende meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse sachgerecht (Abbildung 4-58).

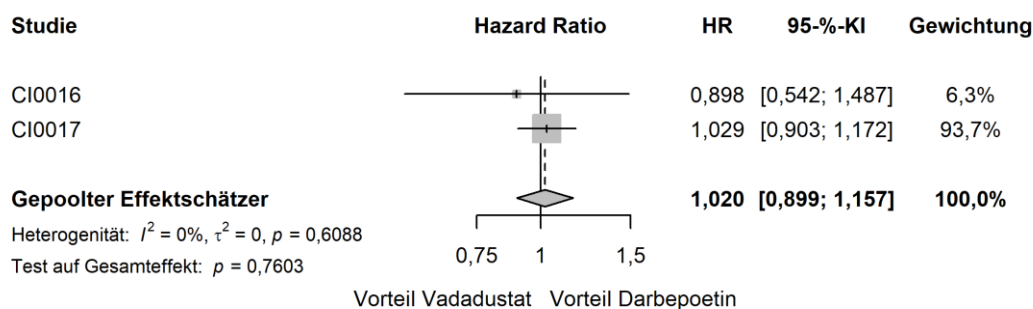


Abbildung 4-58: Forest Plot der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis“

Tabelle 4-120: Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis“

Meta-Analyse - Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis (Wochen)					
Gesamtpopulation (Safety)					
Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	HR [95%-KI]	p-Wert
Vadadustat	1947	481 (24,7)	1466 (75,3)	1,02 [0,90; 1,16]	0,7603
Darbepoetin	1955	490 (25,1)	1465 (74,9)		

*Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum Hazard Ratio, Berechnung des Hazard Ratios mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.*

N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall

Die Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis“ bestätigt die Ergebnisse der Einzelstudien. Wie aus Tabelle 4-120 ersichtlich wird, erlitten im Zeitraum ab der Randomisierung bis zum Ende der jeweiligen Studie 24,7 % bzw. 25,1 % der gepoolten Vadadustat bzw. Darbepoetin behandelten Patienten eines der genannten Ereignisse, wobei sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zeigt (HR [95%-KI]: 1,02 [0,90; 1,16],  $p = 0,7603$ ).

**Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen**

Tabelle 4-121: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen“ aus der Studie CI-0016 für das zu bewertende Arzneimittel

<b>CI-0016 - Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen (Wochen)</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>Zensiert (%)</b>	<b>Median [95%-KI]</b>	<b>HR [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
Vadadustat	179	22 (12,3)	157 (87,7)	NA [NA; NA]	0,88 [0,49; 1,57]	0,6638
Darbepoetin	186	27 (14,5)	159 (85,5)	NA [NA; NA]		
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des Medians mittels Kaplan-Meier-Schätzer, Berechnung der Hazard Ratios mittels Cox-Regression, Berechnung des p-Wertes mittels Log-Rank-Test.</i>						
N: Anzahl an Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht auswertbar						

Tabelle 4-122: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen“ aus der Studie CI-0017 für das zu bewertende Arzneimittel

<b>CI-0017 - Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen (Wochen)</b>						
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>Zensiert (%)</b>	<b>Median [95%-KI]</b>	<b>HR [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
Vadadustat	1768	350 (19,8)	1418 (80,2)	NA [NA; NA]	0,97 [0,83; 1,12]	0,4855
Darbepoetin	1769	370 (20,9)	1399 (79,1)	NA [165,71; NA]		
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des Medians mittels Kaplan-Meier-Schätzer, Berechnung der Hazard Ratios mittels Cox-Regression, Berechnung des p-Wertes mittels Log-Rank-Test.</i>						
N: Anzahl an Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht auswertbar						

Im Zeitraum ab der Randomisierung bis zum Ende der Studie erlitten in der Studie CI-0016 im Vadadustat-Arm 12,3 %, im Darbepoetin-Arm 14,5 % der Patienten ein MACE-Ereignis (definiert als Tod jeglicher Ursache, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall) oder ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von

Gefäßzugangsthrombosen (Tabelle 4-121). In der Studie CI-0017 erlitten im genannten Zeitraum 19,8 % der Patienten im Vadadustat- und 20,9 % der Patienten im Darbepoetin-Arm eines der oben genannten Ereignisse (Tabelle 4-122). Die Häufigkeit des Auftretens der genannten Ereignisse ist somit vergleichbar. Folglich zeigen sich in beiden Studien keine statistisch signifikanten Behandlungseffekte (HR [95%-KI]: 0,88 [0,49; 1,57],  $p = 0,6638$  in der Studie CI-0016 bzw. HR [95%-KI]: 0,97 [0,83; 1,12],  $p = 0,4855$  in der Studie CI-0017).

Eine Schätzung des jeweiligen Medians ist nicht möglich, da in beiden Studien nicht genügend Ereignisse erreicht wurden (Abbildung 4-59 und Abbildung 4-60).

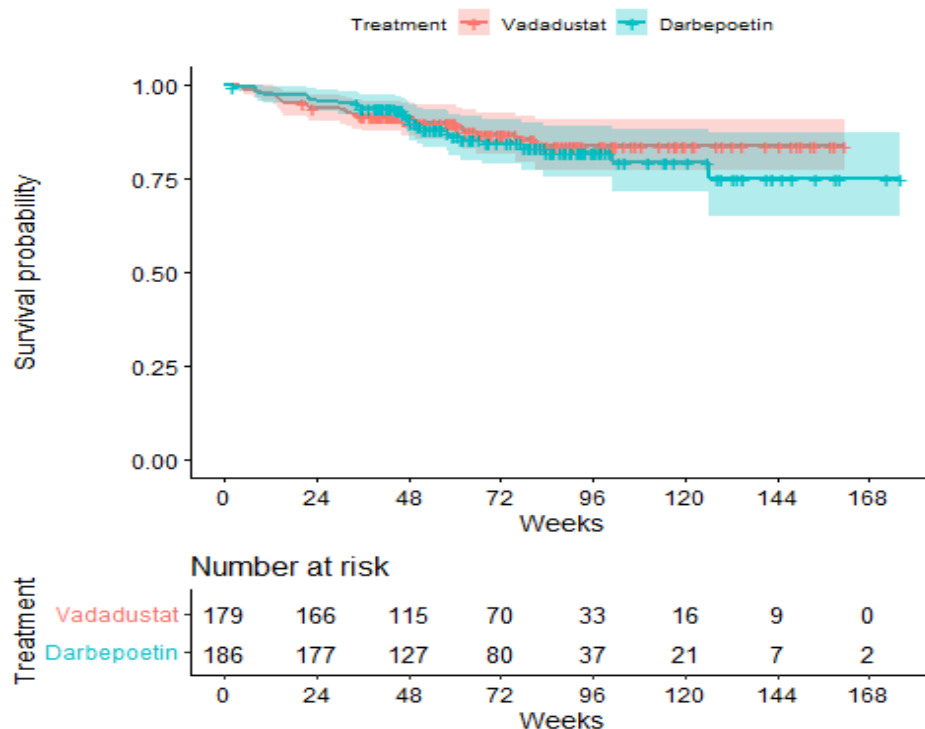


Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurve für die „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen“ in der Studie CI-0016



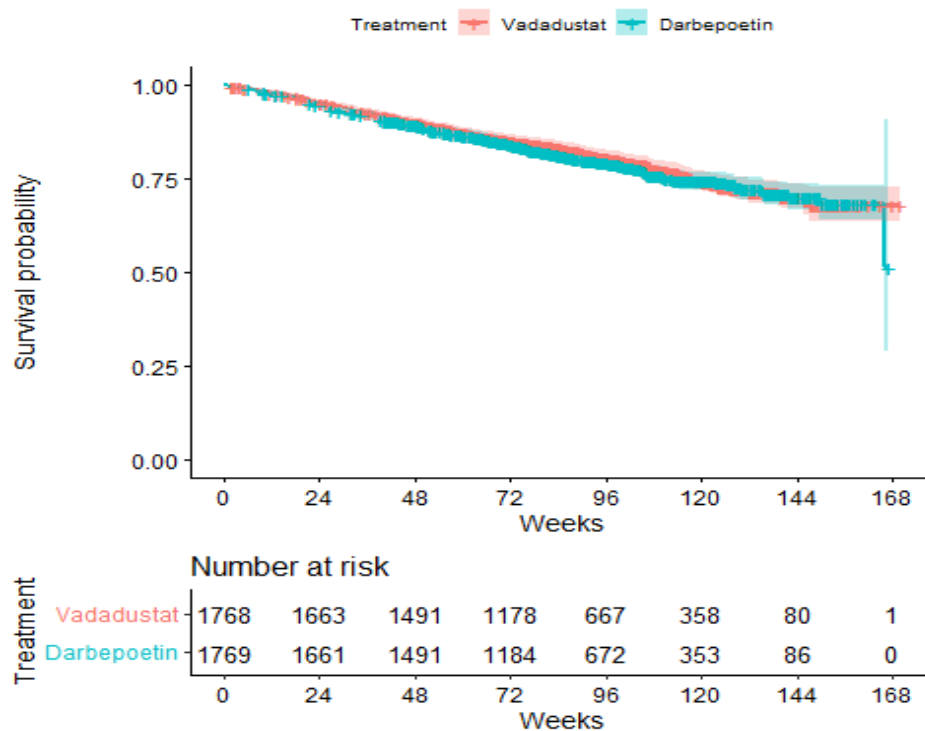


Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurve für die „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen“ in der Studie CI-0017

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

### Meta-Analyse

Da die Studien CI-0016 und CI-0017 die gleiche Fragestellung adressieren und eine ausreichende methodische und medizinische Vergleichbarkeit aufweisen, ist im Folgenden eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse des Endpunktes „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen“ dargestellt. Detaillierte Angaben zur Methodik der durchgeführten Meta-Analyse sind unter Abschnitt 4.2.5.3 angegeben.

Da im Rahmen des vorliegenden Dossiers eine Meta-Analyse aggregierter Daten aus den beiden genannten Einzelstudien und keine IPD-Meta-Analyse durchgeführt wurde, ist eine Darstellung einer Kaplan-Meier-Kurve an dieser Stelle nicht möglich.

Die Beurteilung der Heterogenität erfolgte anhand der Berechnung des Cochrans Q,  $I^2$  und der Between-Study-Varianz. Da sich anhand der Heterogenitätstests keine für den betrachteten Effektschätzer zeigt ( $I^2 = 0\%$ ,  $\tau^2 = 0\%$ ,  $p > 0,05$ ), ist die nachfolgende meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse sachgerecht (Abbildung 4-61).

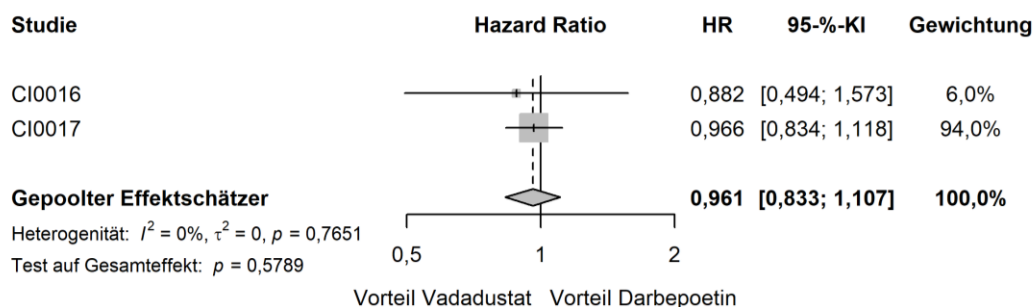


Abbildung 4-61: Forest Plot der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen“

Tabelle 4-123: Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen“

Meta-Analyse - Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen (Wochen)					
Gesamtpopulation (Safety)					
Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	HR [95%-KI]	p-Wert
Vadadustat	1947	372 (19,1)	1575 (80,9)	0,96 [0,83; 1,11]	0,5789
Darbepoetin	1955	397 (20,3)	1558 (79,7)		
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum Hazard Ratio, Berechnung des Hazard Ratios mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>					
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall					

Die Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen“ bestätigt die Ergebnisse der Einzelstudien. Im Zeitraum ab der Randomisierung bis zum Ende der jeweiligen Studie waren jeweils 19,1 % bzw. 20,3 % der gepoolten Vadadustat bzw. Darbepoetin behandelten Patienten von einem der genannten Ereignisse betroffen (Tabelle 4-123). Analog zu den Ergebnissen der Einzelstudien, zeigt sich

kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (HR [95%-KI]: 0,96 [0,83; 1,11], p = 0,5789).

### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien CI-0016 und CI-0017 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Somit ist ebenfalls eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.

#### 4.3.1.3.1.3.5.4 Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Myokardinfarkt

Stellen Sie die Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-124: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Myokardinfarkt“ aus der Studie CI-0016 für das zu bewertende Arzneimittel

CI-0016 - Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Myokardinfarkt (Wochen)							
Gesamtpopulation (Safety)							
Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	CIF W52 [95%-KI]	CIF W104 [95%-KI]	CIF W156 [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Vadadustat	179	5 (2,8)	174 (97,2)	0,03 [0,01; 0,06]	0,03 [0,01; 0,06]	0,03 [0,01; 0,06]	1,54 [0,34; 6,88] 0,3966
Darbepoetin	186	3 (1,6)	183 (98,4)	0,01 [0,00; 0,03]	0,02 [0,00; 0,05]	0,06 [0,01; 0,18]	
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Wertes mittels Gray-Test für konkurrierende Risiken, Berechnung der Hazard Ratios mittels Proportional-Subdistribution-Hazard-Regressionmodell, Kumulative Inzidenzfunktionen (CIF) stellen die Wahrscheinlichkeit des Auftretens des Endpunktes in Konkurrenz zu "Tod" für die entsprechende Woche (W) dar.</i>							
N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; CIF: Kumulative Inzidenzfunktion; HR: Hazard Ratio; W: Woche; KI: Konfidenzintervall							

Tabelle 4-125: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Myokardinfarkt“ aus der Studie CI-0017 für das zu bewertende Arzneimittel

CI-0017 - Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Myokardinfarkt (Wochen)							
Gesamtpopulation (Safety)							
Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	CIF W52 [95%-KI]	CIF W104 [95%-KI]	CIF W156 [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Vadadustat	1768	77 (4,4)	1691 (95,6)	0,02 [0,01; 0,03]	0,05 [0,04; 0,06]	0,08 [0,06; 0,12]	0,94 [0,69; 1,28] 0,5640
Darbepoetin	1769	85 (4,8)	1684 (95,2)	0,03 [0,02; 0,04]	0,05 [0,04; 0,07]	0,07 [0,05; 0,09]	
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Wertes mittels Gray-Test für konkurrierende Risiken, Berechnung der Hazard Ratios mittels Proportional-Subdistribution-Hazard-Regressionsmodell, Kumulative Inzidenzfunktionen (CIF) stellen die Wahrscheinlichkeit des Auftretens des Endpunktes in Konkurrenz zu "Tod" für die entsprechende Woche (W) dar.</i>							
N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; CIF: Kumulative Inzidenzfunktion; HR: Hazard Ratio; W: Woche; KI: Konfidenzintervall							

Im Zeitraum ab der Randomisierung bis zum Ende der Studie erlitten in der Studie CI-0016 im Vadadustat-Arm 2,8 %, im Darbepoetin-Arm 1,6 % der Patienten einen nicht-tödlichen Myokardinfarkt (Tabelle 4-124). Das Ereignis trat somit insgesamt selten und mit einer vergleichbaren Häufigkeit auf. Dabei zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,54 [0,34; 6,88],  $p = 0,3966$ ).

In der Studie CI-0017 erlitten im genannten Zeitraum 4,4 % der Patienten im Vadadustat- und 4,8 % der Patienten im Darbepoetin-Arm einen nicht-tödlichen Myokardinfarkt (Tabelle 4-125). Die Häufigkeit des Auftretens des Ereignisses war hier somit ebenfalls vergleichbar und es zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt (HR [95%-KI]: 0,94 [0,69; 1,28],  $p = 0,5640$ ).

Da das Eintreten des Todes ein konkurrierendes Ereignis für einen nicht-tödlichen Myokardinfarkt darstellt, ist eine Ermittlung des Medians mittels Kaplan-Meier-Schätzer, die Berechnung des Hazard Ratios mittels Cox-Regression und die Berechnung des p-Wertes mittels Log-Rang-Test an dieser Stelle nicht möglich. Gemäß den Allgemeinen Methoden des IQWiG müssen in Fällen wie diesem, spezielle Methoden der Überlebenszeitanalyse für konkurrierende Risiken angewendet werden. Eine gewöhnliche Kaplan-Meier-Kurve würde zu einer Überschätzung des absoluten Risikos führen [33]. Infolgedessen wurden kumulative Inzidenzfunktionen (CIF) angewendet, welche die Wahrscheinlichkeit des Auftretens des Endpunktes in Konkurrenz zu den übrigen Risiken für den angegebenen Zeitpunkt beschreiben. Die Berechnung des Hazard Ratios erfolgte mittels des Proportional-Subdistribution-Hazard-Regressionsmodells, die Berechnung des p-Wertes mittels Gray-Test für konkurrierende Risiken. Ergänzend wurden kumulative Inzidenzkurven in Anhang 4-G dargestellt.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

## Meta-Analyse

Da die Studien CI-0016 und CI-0017 die gleiche Fragestellung adressieren und eine ausreichende methodische und medizinische Vergleichbarkeit aufweisen, ist im Folgenden eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse des Endpunktes „Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Myokardinfarkt“ dargestellt. Detaillierte Angaben zur Methodik der durchgeführten Meta-Analyse sind unter Abschnitt 4.2.5.3 angegeben.

Die Beurteilung der Heterogenität erfolgte anhand der Berechnung des Cochrans Q,  $I^2$  und der Between-Study-Varianz. Da sich anhand der Heterogenitätstests keine Heterogenität für den betrachteten Effektschätzer zeigt ( $I^2 = 0\%$ ,  $\tau^2 = 0$ ,  $p > 0,05$ ), ist die nachfolgende meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse sachgerecht (Abbildung 4-62).

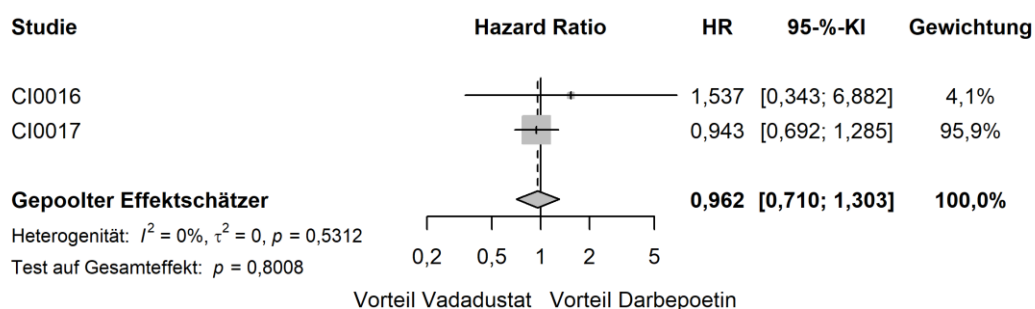


Abbildung 4-62: Forest Plot der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Myokardinfarkt“

Tabelle 4-126: Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Myokardinfarkt“

<b>Meta-Analyse - Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Myokardinfarkt (Wochen)</b>					
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>					
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>Zensiert (%)</b>	<b>HR [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
Vadadustat	1947	82 (4,2)	1865 (95,8)	0,96 [0,71; 1,30]	0,8008
Darbepoetin	1955	88 (4,5)	1867 (95,5)		
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum Hazard Ratio, Berechnung des Hazard Ratios mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>					
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall					

Die Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „Zeit bis zum nicht-tödlichen Myokardinfarkt“ bestätigt die Ergebnisse der Einzelstudien. Wie aus Tabelle 4-126 hervorgeht, erlitten im Zeitraum ab der Randomisierung bis zum Ende der jeweiligen Studie 4,2 % bzw. 4,5 % der gepoolten Vadadustat bzw. Darbepoetin behandelten Patienten einen nicht-tödlichen Myokardinfarkt, wobei sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zeigt (HR [95%-KI]: 0,96 [0,71; 1,30], p = 0,8008).

### **Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien CI-0016 und CI-0017 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Somit ist ebenfalls eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.

**4.3.1.3.1.3.5.5 Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Schlaganfall**

Stellen Sie die Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-127: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis ersten nicht-tödlichen Schlaganfall“ aus der Studie CI-0016 für das zu bewertende Arzneimittel

CI-0016 - Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Schlaganfall (Wochen)							
Gesamtpopulation (Safety)							
Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	CIF W52 [95%-KI]	CIF W104 [95%-KI]	CIF W156 [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Vadadustat	179	4 (2,2)	175 (97,8)	0,02 [0,01; 0,05]	0,03 [0,01; 0,07]	0,03 [0,01; 0,07]	1,68 [0,31; 9,22] 0,6385
Darbepoetin	186	3 (1,6)	183 (98,4)	0,01 [0,00; 0,05]	0,04 [0,01; 0,13]	0,04 [0,01; 0,13]	
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Wertes mittels Gray-Test für konkurrierende Risiken, Berechnung der Hazard Ratios mittels Proportional-Subdistribution-Hazard-Regressionsmodell, Kumulative Inzidenzfunktionen (CIF) stellen die Wahrscheinlichkeit des Auftretens des Endpunktes in Konkurrenz zu "Tod" für die entsprechende Woche (W) dar.</i>							
N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; CIF: Kumulative Inzidenzfunktion; HR: Hazard Ratio; W: Woche; KI: Konfidenzintervall							

Tabelle 4-128: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis ersten nicht-tödlichen Schlaganfall“ aus der Studie CI-0017 für das zu bewertende Arzneimittel

CI-0017 - Zeit bis zum ersten nicht-tödlicher Schlaganfall (Wochen)							
Gesamtpopulation (Safety)							
Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	CIF W52 [95%-KI]	CIF W104 [95%-KI]	CIF W156 [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Vadadustat	1768	28 (1,6)	1740 (98,4)	0,01 [0,01; 0,02]	0,02 [0,01; 0,03]	0,02 [0,01; 0,03]	0,72 [0,44; 1,18] 0,1561
Darbepoetin	1769	40 (2,3)	1729 (97,7)	0,01 [0,01; 0,02]	0,02 [0,02; 0,03]	0,04 [0,02; 0,06]	
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Wertes mittels Gray-Test für konkurrierende Risiken, Berechnung der Hazard Ratios mittels Proportional-Subdistribution-Hazard-Regressionsmodell, Kumulative Inzidenzfunktionen (CIF) stellen die Wahrscheinlichkeit des Auftretens des Endpunktes in Konkurrenz zu "Tod" für die entsprechende Woche (W) dar.</i>							
N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; CIF: Kumulative Inzidenzfunktion; HR: Hazard Ratio; W: Woche; KI: Konfidenzintervall							

Im Zeitraum ab der Randomisierung bis zum Ende der Studie waren in der Studie CI-0016 2,2 % bzw. 1,6 % der Patienten im Vadadustat- bzw. Darbepoetin-Arm von einem nicht-tödlichen Schlaganfall betroffen (Tabelle 4-127). In der Studie CI-0017 erlitten im genannten Zeitraum 1,6 % der Patienten im Vadadustat- und 2,3 % der Patienten im Darbepoetin-Arm einen nicht-tödlichen Schlaganfall (Tabelle 4-128). Folglich trat das Ereignis im Rahmen von beiden Studien in beiden Behandlungsarmen bei einem vergleichbar großen Patientenanteil auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,68 [0,31; 9,22],  $p = 0,6385$  in der Studie CI-0016 bzw. HR [95%-KI]: 0,72 [0,44; 1,18],  $p = 0,1561$  in der Studie CI-0017).

Da das Eintreten des Todes ein konkurrierendes Ereignis für einen nicht-tödlichen Schlaganfall darstellt, ist eine Ermittlung des Medians mittels Kaplan-Meier-Schätzer, die Berechnung des Hazard Ratios mittels Cox-Regression und die Berechnung des p-Wertes mittels Log-Rang-Test an dieser Stelle nicht möglich. Gemäß den Allgemeinen Methoden des IQWiG müssen in Fällen wie diesem, spezielle Methoden der Überlebenszeitanalyse für konkurrierende Risiken angewendet werden. Eine gewöhnliche Kaplan-Meier-Kurve würde zu einer Überschätzung des absoluten Risikos führen [33]. Infolgedessen wurden kumulative Inzidenzfunktionen (CIF) angewendet, welche die Wahrscheinlichkeit des Auftretens des Endpunktes in Konkurrenz zu den übrigen Risiken für den angegebenen Zeitpunkt beschreiben. Die Berechnung des Hazard Ratios erfolgte mittels des Proportional-Subdistribution-Hazard-Regressionsmodells, die Berechnung des p-Wertes mittels Gray-Test für konkurrierende Risiken. Ergänzend wurden kumulative Inzidenzkurven in Anhang 4-G dargestellt.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

### **Meta-Analyse**

Da die Studien CI-0016 und CI-0017 die gleiche Fragestellung adressieren und eine ausreichende methodische und medizinische Vergleichbarkeit aufweisen, ist im Folgenden eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse des Endpunktes „Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Schlaganfall“ dargestellt. Detaillierte Angaben zur Methodik der durchgeführten Meta-Analyse sind unter Abschnitt 4.2.5.3 angegeben.

Die Beurteilung der Heterogenität erfolgte anhand der Berechnung des Cochrans Q,  $I^2$  und der Between-Study-Varianz. Da sich anhand der Heterogenitätstests keine Heterogenität für den betrachteten Effektschätzer zeigt ( $I^2 = 0 \%$ ,  $\tau^2 = 0 \%$ ,  $p > 0,05$ ), ist die nachfolgende meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse sachgerecht (Abbildung 4-63).



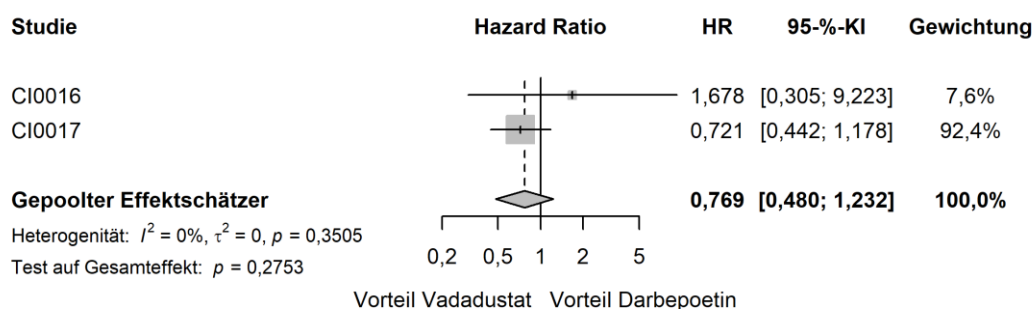


Abbildung 4-63: Forest Plot der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Schlaganfall“

Tabelle 4-129: Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Schlaganfall“

Meta-Analyse - Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Schlaganfall (Wochen)					
Gesamtpopulation (Safety)					
Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	HR [95%-KI]	p-Wert
Vadadustat	1947	32 (1,6)	1915 (98,4)	0,77 [0,48; 1,23]	0,2753
Darbepoetin	1955	43 (2,2)	1912 (97,8)		

*Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum Hazard Ratio, Berechnung des Hazard Ratios mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.*

N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall

Die meta-analytische Auswertung der beiden Einzelstudien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Schlaganfall“ bestätigt die Ergebnisse der Einzelstudien. Im Zeitraum ab der Randomisierung bis zum Ende der jeweiligen Studie erlitten 1,6 % bzw. 2,2 % der gepoolten Vadadustat bzw. Darbepoetin behandelten Patienten einen nicht-tödlichen Schlaganfall (Tabelle 4-129). Somit zeigt sich analog zu den Ergebnissen der Einzelstudien kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt (HR [95%-KI]: 0,77 [0,48; 1,23],  $p = 0,2753$ ).

### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien CI-0016 und CI-0017 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Somit ist ebenfalls eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.

**4.3.1.3.1.3.5.6 Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz**

Stellen Sie die Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-130: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ aus der Studie CI-0016 für das zu bewertende Arzneimittel

<b>CI-0016 - Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (Wochen)</b>							
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>							
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>Zensiert (%)</b>	<b>CIF W52 [95%-KI]</b>	<b>CIF W104 [95%-KI]</b>	<b>CIF W156 [95%-KI]</b>	<b>HR [95%-KI] p-Wert</b>
Vadadustat	179	11 (6,2)	168 (93,8)	0,06 [0,03; 0,10]	0,07 [0,04; 0,12]	0,07 [0,04; 0,12]	1,78 [0,73; 4,37] 0,2468
Darbepoetin	186	7 (3,8)	179 (96,2)	0,02 [0,01; 0,06]	0,05 [0,02; 0,11]	0,18 [0,02; 0,47]	
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Wertes mittels Gray-Test für konkurrierende Risiken, Berechnung der Hazard Ratios mittels Proportional-Subdistribution-Hazard-Regressionsmodell, Kumulative Inzidenzfunktionen (CIF) stellen die Wahrscheinlichkeit des Auftretens des Endpunktes in Konkurrenz zu "Tod" für die entsprechende Woche (W) dar.</i>							
N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; CIF: Kumulative Inzidenzfunktion; HR: Hazard Ratio; W: Woche; KI: Konfidenzintervall							

Tabelle 4-131: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ aus der Studie CI-0017 für das zu bewertende Arzneimittel

<b>CI-0017 - Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (Wochen)</b>							
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>							
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>Zensiert (%)</b>	<b>CIF W52 [95%-KI]</b>	<b>CIF W104 [95%-KI]</b>	<b>CIF W156 [95%-KI]</b>	<b>HR [95%-KI] p-Wert</b>
Vadadustat	1768	73 (4,1)	1695 (95,9)	0,03 [0,02; 0,04]	0,05 [0,04; 0,06]	0,05 [0,04; 0,07]	0,93 [0,67; 1,27] 0,5173
Darbepoetin	1769	82 (4,6)	1687 (95,4)	0,03 [0,02; 0,03]	0,06 [0,04; 0,07]	0,06 [0,05; 0,08]	
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Wertes mittels Gray-Test für konkurrierende Risiken, Berechnung der Hazard Ratios mittels Proportional-Subdistribution-Hazard-Regressionsmodell, Kumulative Inzidenzfunktionen (CIF) stellen die Wahrscheinlichkeit des Auftretens des Endpunktes in Konkurrenz zu "Tod" für die entsprechende Woche (W) dar.</i>							
N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; CIF: Kumulative Inzidenzfunktion; HR: Hazard Ratio; W: Woche; KI: Konfidenzintervall							

Im Zeitraum ab der Randomisierung bis zum Ende der Studie wurden in der Studie CI-0016 im Vadadustat-Arm 6,2 %, im Darbepoetin-Arm 3,8 % der Patienten aufgrund einer Herzinsuffizienz hospitalisiert (Tabelle 4-130). Dabei zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,78 [0,73; 4,37],  $p = 0,2468$ ).

In der Studie CI-0017 fand im genannten Zeitraum bei 4,1 % der Patienten im Vadadustat- und 4,6 % der Patienten im Darbepoetin-Arm eine Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz statt (Tabelle 4-131). Dabei liegt ebenfalls kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor (HR [95%-KI]: 0,93 [0,67; 1,27],  $p = 0,5173$ ).

Da das Eintreten des Todes ein konkurrierendes Ereignis für eine Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz darstellt, ist eine Ermittlung des Medians mittels Kaplan-Meier-Schätzer, die Berechnung des Hazard Ratios mittels Cox-Regression und die Berechnung des p-Wertes mittels Log-Rang-Test an dieser Stelle nicht möglich. Gemäß den Allgemeinen Methoden des IQWiG müssen in Fällen wie diesem, spezielle Methoden der Überlebenszeitanalyse für konkurrierende Risiken angewendet werden. Eine gewöhnliche Kaplan-Meier-Kurve würde zu einer Überschätzung des absoluten Risikos führen [33]. Infolgedessen wurden kumulative Inzidenzfunktionen (CIF) angewendet, welche die Wahrscheinlichkeit des Auftretens des Endpunktes in Konkurrenz zu den übrigen Risiken für den angegebenen Zeitpunkt beschreiben. Die Berechnung des Hazard Ratios erfolgte mittels des Proportional-Subdistribution-Hazard-Regressionsmodells, die Berechnung des p-Wertes mittels Gray-Test für konkurrierende Risiken. Ergänzend wurden kumulative Inzidenzkurven in Anhang 4-G dargestellt.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

## Meta-Analyse

Da die Studien CI-0016 und CI-0017 die gleiche Fragestellung adressieren und eine ausreichende methodische und medizinische Vergleichbarkeit aufweisen, ist im Folgenden eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse des Endpunktes „Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ dargestellt. Detaillierte Angaben zur Methodik der durchgeführten Meta-Analyse sind unter Abschnitt 4.2.5.3 angegeben.

Die Beurteilung der Heterogenität erfolgte anhand der Berechnung des Cochrans Q,  $I^2$  und der Between-Study-Varianz. Da sich anhand der Heterogenitätstests keine Heterogenität für den betrachteten Effektschätzer zeigt ( $I^2 = 0$  %,  $\tau^2 = 0$  %,  $p > 0,05$ ), ist die nachfolgende meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse sachgerecht (Abbildung 4-64).

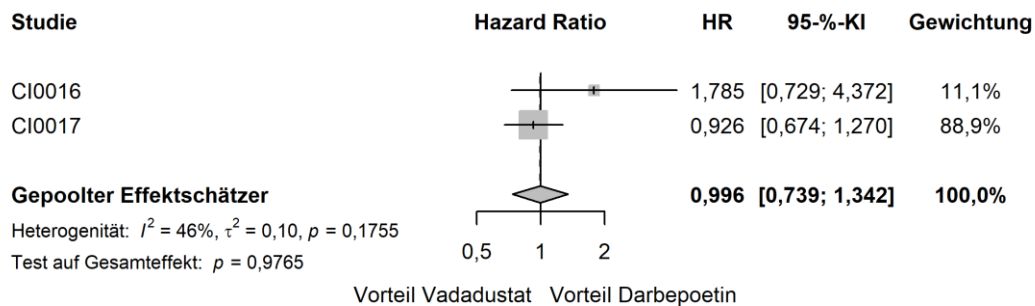


Abbildung 4-64: Forest Plot der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“

Tabelle 4-132: Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“

Meta-Analyse - Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (Wochen)					
Gesamtpopulation (Safety)					
Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	HR [95%-KI]	p-Wert
Vadadustat	1947	84 (4,3)	1863 (95,7)	1,00 [0,74; 1,34]	0,9765
Darbepoetin	1955	89 (4,6)	1866 (95,4)		

*Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum Hazard Ratio, Berechnung des Hazard Ratios mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.*

N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall

Die Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ bestätigt die Ergebnisse der Einzelstudien. Im Zeitraum ab der Randomisierung bis zum Ende der jeweiligen Studie waren jeweils 4,3 % bzw. 4,6 % der gepoolten Vadadustat bzw. Darbepoetin behandelten Patienten von einer Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz betroffen (Tabelle 4-132). Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (HR [95%-KI]: 1,00 [0,74; 1,34],  $p = 0,9765$ ).

### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien CI-0016 und CI-0017 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Somit ist ebenfalls eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.

**4.3.1.3.1.3.5.7 Zeit bis zum Eintreten eines thromboembolischen Ereignisses**

Stellen Sie die Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-133: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Eintreten eines thromboembolischen Ereignisses“ aus der Studie CI-0016 für das zu bewertende Arzneimittel

<b>CI-0016 - Zeit bis zum Eintreten eines thromboembolischen Ereignisses (Wochen)</b>							
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>							
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>Zensiert (%)</b>	<b>CIF W52 [95%-KI]</b>	<b>CIF W104 [95%-KI]</b>	<b>CIF W156 [95%-KI]</b>	<b>HR [95%-KI] p-Wert</b>
Vadadustat	179	7 (3,9)	172 (96,1)	0,02 [0,01; 0,05]	0,04 [0,01; 0,09]	0,14 [0,05; 0,28]	0,60 [0,23; 1,53] 0,2364
Darbepoetin	186	13 (7,0)	173 (93,0)	0,05 [0,02; 0,08]	0,11 [0,05; 0,18]	0,11 [0,05; 0,18]	
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Wertes mittels Gray-Test für konkurrierende Risiken, Berechnung der Hazard Ratios mittels Proportional-Subdistribution-Hazard-Regressionsmodell, Kumulative Inzidenzfunktionen (CIF) stellen die Wahrscheinlichkeit des Auftretens des Endpunktes in Konkurrenz zu "Tod" für die entsprechende Woche (W) dar.</i>							
N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; CIF: Kumulative Inzidenzfunktion; HR: Hazard Ratio; W: Woche; KI: Konfidenzintervall							

Tabelle 4-134: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Eintreten eines thromboembolischen Ereignisses“ aus der Studie CI-0017 für das zu bewertende Arzneimittel

<b>CI-0017 - Zeit bis zum Eintreten eines thromboembolischen Ereignisses (Wochen)</b>							
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>							
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>Zensiert (%)</b>	<b>CIF W52 [95%-KI]</b>	<b>CIF W104 [95%-KI]</b>	<b>CIF W156 [95%-KI]</b>	<b>HR [95%-KI] p-Wert</b>
Vadadustat	1768	162 (9,2)	1606 (90,8)	0,06 [0,05; 0,08]	0,10 [0,08; 0,12]	0,12 [0,10; 0,14]	1,25 [1,00; 1,58] 0,0792
Darbepoetin	1769	135 (7,6)	1634 (92,4)	0,05 [0,04; 0,06]	0,08 [0,07; 0,10]	0,10 [0,08; 0,12]	
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Wertes mittels Gray-Test für konkurrierende Risiken, Berechnung der Hazard Ratios mittels Proportional-Subdistribution-Hazard-Regressionsmodell, Kumulative Inzidenzfunktionen (CIF) stellen die Wahrscheinlichkeit des Auftretens des Endpunktes in Konkurrenz zu "Tod" für die entsprechende Woche (W) dar.</i>							
N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; CIF: Kumulative Inzidenzfunktion; HR: Hazard Ratio; W: Woche; KI: Konfidenzintervall							

Im Zeitraum ab der Randomisierung bis zum Ende der Studie erlitten in der Studie CI-0016 im Vadadustat-Arm 3,9 %, im Darbepoetin-Arm 7,0 % der Patienten ein thromboembolisches Ereignis (Tabelle 4-133). Hier zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 0,60 [0,23; 1,53],  $p = 0,2364$ ).

In der Studie CI-0017 erlitten im genannten Zeitraum 9,2 % der Patienten im Vadadustat- und 7,6 % der Patienten im Darbepoetin-Arm ein thromboembolisches Ereignis (Tabelle 4-134). Somit traten thromboembolische Ereignisse in beiden Behandlungsarmen vergleichbar häufig auf, es zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt (HR [95%-KI]: 1,25 [1,00; 1,58],  $p = 0,0792$ ).

Da das Eintreten des Todes ein konkurrierendes Ereignis für das Eintreten thromboembolischer Ereignisse darstellt, ist eine Ermittlung des Medians mittels Kaplan-Meier-Schätzer, die Berechnung des Hazard Ratios mittels Cox-Regression und die Berechnung des p-Wertes mittels Log-Rang-Test an dieser Stelle nicht möglich. Gemäß den Allgemeinen Methoden des IQWiG müssen in Fällen wie diesem, spezielle Methoden der Überlebenszeitanalyse für konkurrierende Risiken angewendet werden. Eine gewöhnliche Kaplan-Meier-Kurve würde zu einer Überschätzung des absoluten Risikos führen [33]. Infolgedessen wurden kumulative Inzidenzfunktionen (CIF) angewendet, welche die Wahrscheinlichkeit des Auftretens des Endpunktes in Konkurrenz zu den übrigen Risiken für den angegebenen Zeitpunkt beschreiben. Die Berechnung des Hazard Ratios erfolgte mittels des Proportional-Subdistribution-Hazard-Regressionsmodells, die Berechnung des p-Wertes mittels Gray-Test für konkurrierende Risiken. Ergänzend wurden kumulative Inzidenzkurven in Anhang 4-G dargestellt.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

### **Meta-Analyse**

Da die Studien CI-0016 und CI-0017 die gleiche Fragestellung adressieren und eine ausreichende methodische und medizinische Vergleichbarkeit aufweisen, ist im Folgenden eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse des Endpunktes „Zeit bis zum Eintreten eines thromboembolischen Ereignisses“ dargestellt. Detaillierte Angaben zur Methodik der durchgeführten Meta-Analyse sind unter Abschnitt 4.2.5.3 angegeben.

Die Beurteilung der Heterogenität erfolgte anhand der Berechnung des Cochrans Q,  $I^2$  und der Between-Study-Varianz. Da sich anhand der Heterogenitätstests keine Heterogenität für den betrachteten Effektschätzer zeigt ( $I^2 = 0 \%$ ,  $\tau^2 = 0 \%$ ,  $p > 0,05$ ), ist die nachfolgende meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse sachgerecht (Abbildung 4-65).

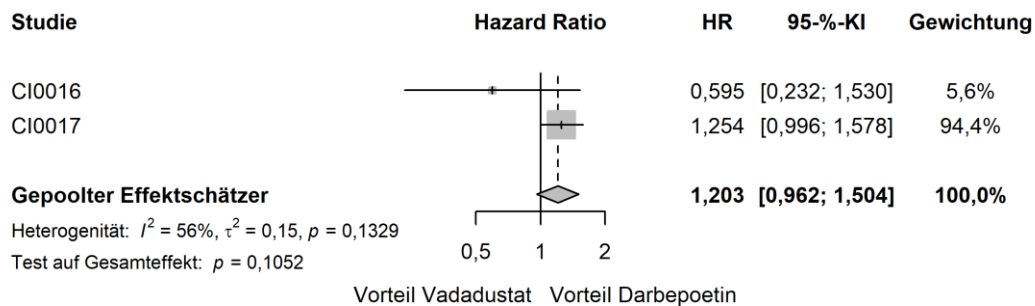


Abbildung 4-65: Forest Plot der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „Zeit bis zum Eintreten eines thromboembolischen Ereignisses“

Tabelle 4-135: Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „Zeit bis zum Eintreten eines thromboembolischen Ereignisses“

Meta-Analyse - Zeit bis zum Eintreten eines thromboembolischen Ereignisses (Wochen)					
Gesamtpopulation (Safety)					
Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	HR [95%-KI]	p-Wert
Vadadustat	1947	169 (8,7)	1778 (91,3)	1,20 [0,96; 1,50]	0,1052
Darbepoetin	1955	148 (7,6)	1807 (92,4)		
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum Hazard Ratio, Berechnung des Hazard Ratios mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>					
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall					

Die Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten thromboembolischen Ereignis“ bestätigt die Ergebnisse der Einzelstudien. Wie aus Tabelle 4-135 ersichtlich wird, erlitten im Zeitraum ab der Randomisierung bis zum Ende der jeweiligen Studie 8,7 % bzw. 7,8 % der gepoolten Vadadustat bzw. Darbepoetin behandelten Patienten ein thromboembolisches Ereignis, wobei sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zeigt (HR [95%-KI]: 1,20 [0,96; 1,50],  $p = 0,1052$ ).

**Zeit bis zur ersten arteriellen Thrombose**

Im Rahmen der Studie CI-0016 traten in beiden Studienarmen keine arteriellen Thrombosen auf. Somit war eine Untersuchung von möglichen Behandlungseffekten in Bezug auf diesen Endpunkt an dieser Stelle nicht möglich.

Tabelle 4-136: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten arteriellen Thrombose“ aus der Studie CI-0017 für das zu bewertende Arzneimittel

CI-0017 - Zeit bis zur ersten arteriellen Thrombose							
Gesamtpopulation (Safety)							
Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	CIF W52 [95%-KI]	CIF W104 [95%-KI]	CIF W156 [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Vadadustat	1768	7 (0,4)	1761 (99,6)	0,00 [0,00; 0,01]	0,00 [0,00; 0,01]	0,00 [0,00; 0,01]	1,96 [0,54; 7,17] 0,3563
Darbepoetin	1769	4 (0,2)	1765 (99,8)	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00; 0,01]	0,00 [0,00; 0,01]	
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Wertes mittels Gray-Test für konkurrierende Risiken, Berechnung der Hazard Ratios mittels Proportional-Subdistribution-Hazard-Regressionsmodell, Kumulative Inzidenzfunktionen (CIF) stellen die Wahrscheinlichkeit des Auftretens des Endpunktes in Konkurrenz zu "Tod" für die entsprechende Woche (W) dar.</i>							
N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; CIF: Kumulative Inzidenzfunktion; HR: Hazard Ratio; W: Woche; KI: Konfidenzintervall							

In der Studie CI-0017 erlitten im Zeitraum ab der Randomisierung bis zum Ende der Studie mit einem Anteil von 0,4 % der Patienten im Vadadustat- und 0,2 % der Patienten im Darbepoetin-Arm nur sehr wenige Patienten eine arterielle Thrombose (Tabelle 4-136). Dabei zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt (HR [95%-KI]: 1,96 [0,54; 7,17],  $p = 0,3563$ ).

Da das Eintreten des Todes ein konkurrierendes Ereignis für das Eintreten einer arteriellen Thrombose darstellt, ist eine Ermittlung des Medians mittels Kaplan-Meier-Schätzer, die Berechnung des Hazard Ratios mittels Cox-Regression und die Berechnung des p-Wertes mittels Log-Rang-Test an dieser Stelle nicht möglich. Gemäß den Allgemeinen Methoden des IQWiG müssen in Fällen wie diesem, spezielle Methoden der Überlebenszeitanalyse für konkurrierende Risiken angewendet werden. Eine gewöhnliche Kaplan-Meier-Kurve würde zu einer Überschätzung des absoluten Risikos führen [33]. Infolgedessen wurden kumulative Inzidenzfunktionen (CIF) angewendet, welche die Wahrscheinlichkeit des Auftretens des Endpunktes in Konkurrenz zu den übrigen Risiken für den angegebenen Zeitpunkt beschreiben. Die Berechnung des Hazard Ratios erfolgte mittels des Proportional-Subdistribution-Hazard-Regressionsmodells, die Berechnung des p-Wertes mittels Gray-Test für konkurrierende Risiken. Ergänzend wurden kumulative Inzidenzkurven in Anhang 4-G dargestellt.



*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

### Meta-Analyse

Da in der Studie CI-0016 keine arteriellen Thrombosen aufgetreten sind, wird auf eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse verzichtet.

### Zeit bis zur ersten tiefen Venenthrombose

Tabelle 4-137: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten tiefen Venenthrombose“ aus der Studie CI-0016 für das zu bewertende Arzneimittel

CI-0016 - Zeit bis zur ersten tiefen Venenthrombose							
Gesamtpopulation (Safety)							
Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	CIF W52 [95%-KI]	CIF W104 [95%-KI]	CIF W156 [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Vadadustat	179	0 (0,0)	179 (100,0)	0,00 [NA; NA]	0,00 [NA; NA]	0,00 [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,1001
Darbepoetin	186	3 (1,6)	183 (98,4)	0,01 [0,00; 0,04]	0,02 [0,01; 0,07]	0,02 [0,01; 0,07]	
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Wertes mittels Gray-Test für konkurrierende Risiken, Berechnung der Hazard Ratios mittels Proportional-Subdistribution-Hazard-Regressionsmodell, Kumulative Inzidenzfunktionen (CIF) stellen die Wahrscheinlichkeit des Auftretens des Endpunktes in Konkurrenz zu "Tod" für die entsprechende Woche (W) dar.</i>							
N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; CIF: Kumulative Inzidenzfunktion; HR: Hazard Ratio; W: Woche; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht auswertbar							

Tabelle 4-138: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten tiefen Venenthrombose“ aus der Studie CI-0017 für das zu bewertende Arzneimittel

CI-0017 - Zeit bis zur ersten tiefen Venenthrombose							
Gesamtpopulation (Safety)							
Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	CIF W52 [95%-KI]	CIF W104 [95%-KI]	CIF W156 [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Vadadustat	1768	15 (0,8)	1753 (99,2)	0,00 [0,00; 0,01]	0,01 [0,01; 0,02]	0,01 [0,01; 0,02]	0,89 [0,45; 1,78] 0,7400
Darbepoetin	1769	17 (1,0)	1752 (99,0)	0,01 [0,00; 0,01]	0,01 [0,01; 0,02]	0,01 [0,01; 0,02]	
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Wertes mittels Gray-Test für konkurrierende Risiken, Berechnung der Hazard Ratios mittels Proportional-Subdistribution-Hazard-Regressionsmodell, Kumulative Inzidenzfunktionen (CIF) stellen die Wahrscheinlichkeit des Auftretens des Endpunktes in Konkurrenz zu "Tod" für die entsprechende Woche (W) dar.</i>							
N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; CIF: Kumulative Inzidenzfunktion; HR: Hazard Ratio; W: Woche; KI: Konfidenzintervall							

Tiefe Venenthrombosen kamen in beiden betrachteten Studien ebenfalls nur sehr selten vor. In der Studie CI-0016 traten tiefe Venenthrombosen bei keinem Patienten im Vadadustat-Arm sowie bei drei Patienten ( $\cong 1,6\%$ ) im Darbepoetin-Arm auf (Tabelle 4-137). Somit besteht kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt ( $p = 0,1001$ ), wobei eine Berechnung des HR nicht möglich war.

In der Studie CI-0017 erlitten im Zeitraum ab der Randomisierung bis zum Ende der Studie 0,8 % der Patienten im Vadadustat- und 1,0 % der Patienten im Darbepoetin-Arm eine tiefe Venenthrombose (Tabelle 4-138). Dabei zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 0,89 [0,45; 1,78],  $p = 0,7400$ ).

Da das Eintreten des Todes ein konkurrierendes Ereignis für das Eintreten einer tiefen Venenthrombose darstellt, ist eine Ermittlung des Medians mittels Kaplan-Meier-Schätzer, die Berechnung des Hazard Ratios mittels Cox-Regression und die Berechnung des p-Wertes mittels Log-Rang-Test an dieser Stelle nicht möglich. Gemäß den Allgemeinen Methoden des IQWiG müssen in Fällen wie diesem, spezielle Methoden der Überlebenszeitanalyse für konkurrierende Risiken angewendet werden. Eine gewöhnliche Kaplan-Meier-Kurve würde zu einer Überschätzung des absoluten Risikos führen [33]. Infolgedessen wurden kumulative Inzidenzfunktionen (CIF) angewendet, welche die Wahrscheinlichkeit des Auftretens des Endpunktes in Konkurrenz zu den übrigen Risiken für den angegebenen Zeitpunkt beschreiben. Die Berechnung des Hazard Ratios erfolgte mittels des Proportional-Subdistribution-Hazard-Regressionsmodells, die Berechnung des p-Wertes mittels Gray-Test für konkurrierende Risiken. Ergänzend wurden kumulative Inzidenzkurven in Anhang 4-G dargestellt.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ*

zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

**Meta-Analyse**

Da die Studien CI-0016 und CI-0017 die gleiche Fragestellung adressieren und eine ausreichende methodische und medizinische Vergleichbarkeit aufweisen, ist im Folgenden eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse des Endpunktes „Zeit bis zur ersten, tiefen Venenthrombose“ dargestellt. Detaillierte Angaben zur Methodik der durchgeführten Meta-Analyse sind unter Abschnitt 4.2.5.3 angegeben.

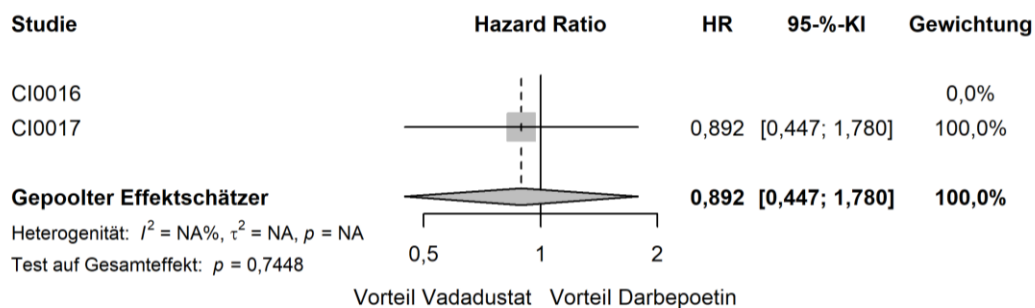


Abbildung 4-66: Forest Plot der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten tiefen Venenthrombose“

Tabelle 4-139: Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten tiefen Venenthrombose“

Meta-Analyse - Zeit bis zur ersten tiefen Venenthrombose					
Gesamtpopulation (Safety)					
Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	HR [95%-KI]	p-Wert
Vadadustat	1947	15 (0,8)	1932 (99,2)	0,89 [0,45; 1,78]	0,7448
Darbepoetin	1955	20 (1,0)	1935 (99,0)		

*Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum Hazard Ratio, Berechnung des Hazard Ratios mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.*

N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall

Die Meta-Analyse der beiden Einzelstudien für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Venenthrombose“ bestätigt das Ergebnis der Studie CI-0017. Im Zeitraum ab der Randomisierung bis zum Ende der jeweiligen Studie waren jeweils 0,8 % bzw. 1,0 % der gepoolten Vadadustat bzw. Darbepoetin behandelten Patienten von einer tiefen Venenthrombose betroffen (Tabelle 4-139). Somit traten tiefe Venenthrombosen in beiden Studienarmen mit einer vergleichbaren Häufigkeit auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (HR [95%-KI]: 0,89 [0,45; 1,78],  $p = 0,7448$ ). Dabei gilt es zu beachten, dass die Studie CI-0016 aufgrund des Nichtauftretens von tiefen Venenthrombosen in einem der Studienarme nicht in die Berechnung des HR miteinbezogen werden konnte (Abbildung 4-66).

### *Zeit bis zur ersten Lungenembolie*

Tabelle 4-140: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Lungenembolie“ aus der Studie CI-0016 für das zu bewertende Arzneimittel

<b>CI-0016 - Zeit bis zur ersten Lungenembolie</b>							
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>							
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>Zensiert (%)</b>	<b>CIF W52 [95%-KI]</b>	<b>CIF W104 [95%-KI]</b>	<b>CIF W156 [95%-KI]</b>	<b>HR [95%-KI] p-Wert</b>
Vadadustat	179	0 (0,0)	179 (100,0)	0,00 [NA; NA]	0,00 [NA; NA]	0,00 [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,3253
Darbepoetin	186	1 (0,5)	185 (99,5)	0,01 [0,00; 0,03]	0,01 [0,00; 0,03]	0,01 [0,00; 0,03]	
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Wertes mittels Gray-Test für konkurrierende Risiken, Berechnung der Hazard Ratios mittels Proportional-Subdistribution-Hazard-Regressionsmodell, Kumulative Inzidenzfunktionen (CIF) stellen die Wahrscheinlichkeit des Auftretens des Endpunktes in Konkurrenz zu "Tod" für die entsprechende Woche (W) dar.</i>							
N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; CIF: Kumulative Inzidenzfunktion; HR: Hazard Ratio; W: Woche; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht auswertbar							

Tabelle 4-141: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Lungenembolie“ aus der Studie CI-0017 für das zu bewertende Arzneimittel

CI-0017 - Zeit bis zur ersten Lungenembolie							
Gesamtpopulation (Safety)							
Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	CIF W52 [95%-KI]	CIF W104 [95%-KI]	CIF W156 [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Vadadustat	1768	5 (0,3)	1763 (99,7)	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00; 0,01]	0,00 [0,00; 0,01]	0,66 [0,21; 2,10] 0,4151
Darbepoetin	1769	8 (0,4)	1761 (99,5)	0,00 [0,00; 0,01]	0,00 [0,00; 0,01]	0,01 [0,00; 0,02]	
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Wertes mittels Gray-Test für konkurrierende Risiken, Berechnung der Hazard Ratios mittels Proportional-Subdistribution-Hazard-Regressionsmodell, Kumulative Inzidenzfunktionen (CIF) stellen die Wahrscheinlichkeit des Auftretens des Endpunktes in Konkurrenz zu "Tod" für die entsprechende Woche (W) dar.</i>							
N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; CIF: Kumulative Inzidenzfunktion; HR: Hazard Ratio; W: Woche; KI: Konfidenzintervall							

Neben arteriellen Thrombosen und tiefen Venenthrombosen, stellten auch Lungenembolien sehr seltene Ereignisse im Rahmen der beiden Studien CI-0016 und CI-0017 dar.

In der Studie CI-0016 traten Lungenembolien bei keinem Patienten im Vadadustat-Arm sowie bei nur einem Patienten ( $\cong 0,5\%$ ) im Darbepoetin-Arm auf (Tabelle 4-140). Somit zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt ( $p = 0,3253$ ), wobei eine Berechnung des HR nicht möglich war.

In der Studie CI-0017 kam es bei 0,3 % der Patienten im Vadadustat- und 0,4 % der Patienten im Darbepoetin-Arm zu einer Lungenembolie (Tabelle 4-141). Dabei besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 0,66 [0,21; 2,10],  $p = 0,4151$ ).

Da das Eintreten des Todes ein konkurrierendes Ereignis für das Eintreten einer Lungenembolie darstellt, ist eine Ermittlung des Medians mittels Kaplan-Meier-Schätzer, die Berechnung des Hazard Ratios mittels Cox-Regression und die Berechnung des p-Wertes mittels Log-Rang-Test an dieser Stelle nicht möglich. Gemäß den Allgemeinen Methoden des IQWiG müssen in Fällen wie diesem, spezielle Methoden der Überlebenszeitanalyse für konkurrierende Risiken angewendet werden. Eine gewöhnliche Kaplan-Meier-Kurve würde zu einer Überschätzung des absoluten Risikos führen [33]. Infolgedessen wurden kumulative Inzidenzfunktionen (CIF) angewendet, welche die Wahrscheinlichkeit des Auftretens des Endpunktes in Konkurrenz zu den übrigen Risiken für den angegebenen Zeitpunkt beschreiben. Die Berechnung des Hazard Ratios erfolgte mittels des Proportional-Subdistribution-Hazard-Regressionsmodells, die Berechnung des p-Wertes mittels Gray-Test für konkurrierende Risiken. Ergänzend wurden kumulative Inzidenzkurven in Anhang 4-G dargestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

### Meta-Analyse

Da die Studien CI-0016 und CI-0017 die gleiche Fragestellung adressieren und eine ausreichende methodische und medizinische Vergleichbarkeit aufweisen, ist im Folgenden eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse des Endpunktes „Zeit bis zur ersten Lungenembolie“ dargestellt. Detaillierte Angaben zur Methodik der durchgeführten Meta-Analyse sind unter Abschnitt 4.2.5.3 angegeben.

Die Beurteilung der Heterogenität erfolgte anhand der Berechnung des Cochrans Q,  $I^2$  und der Between-Study-Varianz. Da sich anhand der Heterogenitätstests keine Heterogenität für den betrachteten Effektschätzer zeigt ( $I^2 = 0\%$ ,  $\tau^2 = 0\%$ ,  $p > 0,05$ ), ist die nachfolgende meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse sachgerecht (Abbildung 4-67).

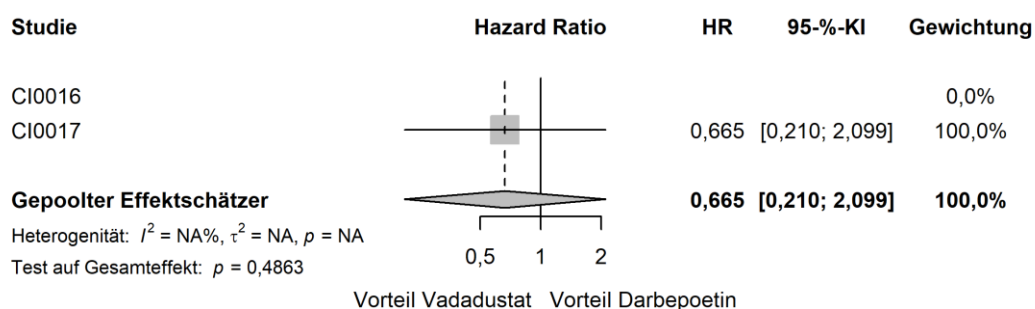


Abbildung 4-67: Forest Plot der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Lungenembolie“

Tabelle 4-142: Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Lungenembolie“

Meta-Analyse - Zeit bis zur ersten Lungenembolie					
Gesamtpopulation (Safety)					
Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	HR [95%-KI]	p-Wert
Vadadustat	1947	5 (0,3)	1942 (99,7)	0,66 [0,21; 2,10]	0,4863
Darbepoetin	1955	9 (0,5)	1946 (99,5)		
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum Hazard Ratio, Berechnung des Hazard Ratios mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>					
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall					

Die Meta-Analyse der beiden Einzelstudien für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Lungenembolie“ bestätigt das Ergebnis der Studie CI-0017. Im Zeitraum ab der Randomisierung bis zum Ende der jeweiligen Studie waren mit jeweils 0,3 % bzw. 0,5 % der gepoolten Vadadustat bzw. Darbepoetin behandelten Patienten nur sehr wenige Patienten von einer Lungenembolie betroffen (Tabelle 4-142). Die Häufigkeit des Auftretens von Lungenembolien war somit vergleichbar gering. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (HR [95%-KI]: 0,66 [0,21; 2,10],  $p = 0,4863$ ). Dabei gilt es zu beachten, dass die Studie CI-0016 aufgrund des Nichtauftretens von Lungenembolien in einem der Studienarme nicht in die Berechnung des HR miteinbezogen werden konnte (Abbildung 4-67).

### Zeit bis zur ersten Gefäßzugangsthrumbose

Tabelle 4-143: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Gefäßzugangsthrumbose“ aus der Studie CI-0016 für das zu bewertende Arzneimittel

CI-0016 - Zeit bis zur ersten Gefäßzugangsthrumbose							
Gesamtpopulation (Safety)							
Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	CIF W52 [95%-KI]	CIF W104 [95%-KI]	CIF W156 [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Vadadustat	179	7 (3,9)	172 (96,1)	0,02 [0,01; 0,05]	0,04 [0,01; 0,09]	0,14 [0,05; 0,28]	0,88 [0,34; 2,30] 0,7353
Darbepoetin	186	9 (4,8)	177 (95,2)	0,03 [0,01; 0,06]	0,08 [0,03; 0,15]	0,08 [0,03; 0,15]	

<b>CI-0016 - Zeit bis zur ersten Gefäßzugangsthrombose</b>							
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>							
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>Zensiert (%)</b>	<b>CIF W52 [95%-KI]</b>	<b>CIF W104 [95%-KI]</b>	<b>CIF W156 [95%-KI]</b>	<b>HR [95%-KI] p-Wert</b>
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Wertes mittels Gray-Test für konkurrierende Risiken, Berechnung der Hazard Ratios mittels Proportional-Subdistribution-Hazard-Regressionsmodell, Kumulative Inzidenzfunktionen (CIF) stellen die Wahrscheinlichkeit des Auftretens des Endpunktes in Konkurrenz zu "Tod" für die entsprechende Woche (W) dar.</i>							
N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; CIF: Kumulative Inzidenzfunktion; HR: Hazard Ratio; W: Woche; KI: Konfidenzintervall							

Tabelle 4-144: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Gefäßzugangsthrombose“ aus der Studie CI-0017 für das zu bewertende Arzneimittel

<b>CI-0017 - Zeit bis zur ersten Gefäßzugangsthrombose</b>							
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>							
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>Zensiert (%)</b>	<b>CIF W52 [95%-KI]</b>	<b>CIF W104 [95%-KI]</b>	<b>CIF W156 [95%-KI]</b>	<b>HR [95%-KI] p-Wert</b>
Vadadustat	1768	139 (7,9)	1629 (92,1)	0,06 [0,05; 0,07]	0,08 [0,07; 0,10]	0,11 [0,09; 0,13]	1,30 [1,01; 1,67] 0,0517
Darbepoetin	1769	111 (6,3)	1658 (93,7)	0,04 [0,03; 0,05]	0,07 [0,06; 0,08]	0,08 [0,06; 0,09]	
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Wertes mittels Gray-Test für konkurrierende Risiken, Berechnung der Hazard Ratios mittels Proportional-Subdistribution-Hazard-Regressionsmodell, Kumulative Inzidenzfunktionen (CIF) stellen die Wahrscheinlichkeit des Auftretens des Endpunktes in Konkurrenz zu "Tod" für die entsprechende Woche (W) dar.</i>							
N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; CIF: Kumulative Inzidenzfunktion; HR: Hazard Ratio; W: Woche; KI: Konfidenzintervall							

Im Zeitraum ab der Randomisierung bis zum Ende der Studie traten Gefäßzugangsthrombosen in der Studie CI-0016 im Vadadustat-Arm bei 3,9 %, im Darbepoetin-Arm bei 4,8 % der Patienten und somit vergleichbar häufig auf (Tabelle 4-143). Es zeigt sich dabei kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 0,88 [0,34; 2,30],  $p = 0,7353$ ).

In der Studie CI-0017 erlitten im genannten Zeitraum 7,9 % der Patienten im Vadadustat- und 6,3 % der Patienten im Darbepoetin-Arm eine Gefäßzugangsthrombose (Tabelle 4-144). Dabei liegt ebenfalls kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor (HR [95%-KI]: 1,30 [1,01; 1,67],  $p = 0,0517$ ).

Da das Eintreten des Todes ein konkurrierendes Ereignis für das Eintreten einer Gefäßzugangsthrombose darstellt, ist eine Ermittlung des Medians mittels Kaplan-



Meier-Schätzer, die Berechnung des Hazard Ratios mittels Cox-Regression und die Berechnung des p-Wertes mittels Log-Rang-Test an dieser Stelle nicht möglich. Gemäß den Allgemeinen Methoden des IQWiG müssen in Fällen wie diesem, spezielle Methoden der Überlebenszeitanalyse für konkurrierende Risiken angewendet werden. Eine gewöhnliche Kaplan-Meier-Kurve würde zu einer Überschätzung des absoluten Risikos führen [33]. Infolgedessen wurden kumulative Inzidenzfunktionen (CIF) angewendet, welche die Wahrscheinlichkeit des Auftretens des Endpunktes in Konkurrenz zu den übrigen Risiken für den angegebenen Zeitpunkt beschreiben. Die Berechnung des Hazard Ratios erfolgte mittels des Proportional-Subdistribution-Hazard-Regressionsmodells, die Berechnung des p-Wertes mittels Gray-Test für konkurrierende Risiken. Ergänzend wurden kumulative Inzidenzkurven in Anhang 4-G dargestellt.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

## Meta-Analyse

Da die Studien CI-0016 und CI-0017 die gleiche Fragestellung adressieren und eine ausreichende methodische und medizinische Vergleichbarkeit aufweisen, ist im Folgenden eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse des Endpunktes „Zeit bis zur ersten Gefäßzugangsthrombose“ dargestellt. Detaillierte Angaben zur Methodik der durchgeführten Meta-Analyse sind unter Abschnitt 4.2.5.3 angegeben.

Die Beurteilung der Heterogenität erfolgte anhand der Berechnung des Cochrans Q,  $I^2$  und der Between-Study-Varianz. Da sich anhand der Heterogenitätstests keine Heterogenität für den betrachteten Effektschätzer zeigt ( $I^2 = 0\%$ ,  $\tau^2 = 0\%$ ,  $p > 0,05$ ), ist die nachfolgende meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse sachgerecht (Abbildung 4-68).

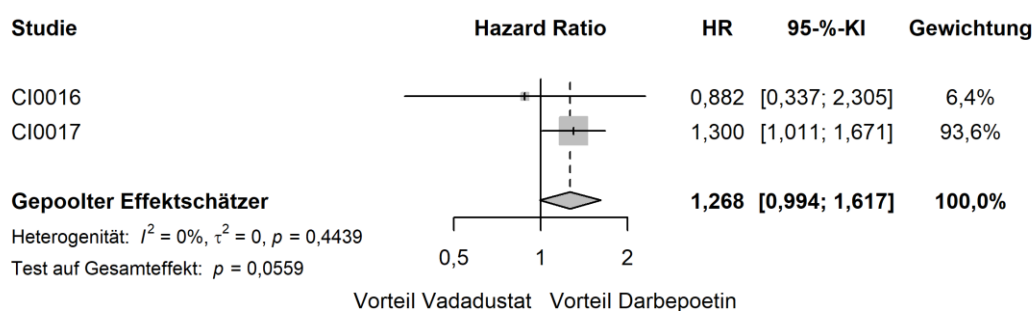


Abbildung 4-68: Forest Plot der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Gefäßzugangstherapie“

Tabelle 4-145: Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Gefäßzugangstherapie“

<b>Meta-Analyse - Zeit bis zur ersten Gefäßzugangstherapie</b>					
<b>Gesamtpopulation (Safety)</b>					
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>Zensiert (%)</b>	<b>HR [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
Vadadustat	1947	146 (7,5)	1801 (92,5)	1,27 [0,99; 1,62]	0,0559
Darbepoetin	1955	120 (6,1)	1835 (93,9)		
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum Hazard Ratio, Berechnung des Hazard Ratios mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>					
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall					

Die Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017 für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Gefäßzugangstherapie“ bestätigt die Ergebnisse der Einzelstudien. Wie aus Tabelle 4-145 hervorgeht, erlitten im Zeitraum ab der Randomisierung bis zum Ende der jeweiligen Studie 7,5 % bzw. 6,1 % der gepoolten Vadadustat bzw. Darbepoetin behandelten Patienten eine Gefäßzugangstherapie, wobei sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigt (HR [95%-KI]: 1,27 [0,99; 1,62], p = 0,0559).

### **Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien CI-0016 und CI-0017 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Somit ist ebenfalls eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.

#### 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.<sup>17</sup>

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Meta-Analysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Meta-Analyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

---

<sup>16</sup> unbesetzt

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

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

Gemäß des statistischen Analyseplans (SAP) der Studien CI-0016 und CI-0017 waren für die primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte Subgruppenanalysen unter Berücksichtigung der folgenden Merkmale präspezifiziert:

- Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich / weiblich)
- Region (USA / EU / Rest der Welt)
- Abstammung (schwarz / weiß / andere)
- Hb-Wert zu Baseline (in der Studie CI-0016: < 9,5 g/dl / ≥ 9,5 g/dl; in der Studie CI-0017: < 10,0 g/dl / ≥ 10,0 g/dl)
- Ziel-Hb-Wert (USA: 10,0 bis 11,0 g/dl; EU bzw. Rest der Welt: 10,0 bis 12,0 g/dl)
- NYHA-Herzinsuffizienzklasse (0 und I / II und III)
- Diabetes mellitus (ja / nein)
- Bluthochdruck (ja / nein)
- C-reaktives Protein zu Baseline (≤ 0,6 mg/dl / > 0,6 mg/dl)
- TSAT zu Baseline (< dem Median der TSAT zu Baseline / ≥ dem Median der TSAT zu Baseline)
- Ferritin zu Baseline (< dem Median von Ferritin zu Baseline / ≥ dem Median von Ferritin zu Baseline)
- ESA-Dosierung bei Baseline (≤ 90 I.E./kg/Woche / > 90 und < 300 I.E./kg/Woche / ≥ 300 I.E./kg/Woche)

Des Weiteren wurden für die Analysen der schwerwiegenden unerwünschten kardiovaskulären Ereignisse (MACE) im Rahmen des MACE-SAP die im Folgenden genannten Subgruppenanalysen präspezifiziert:

- Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich / weiblich)
- Region (USA / EU / Rest der Welt)

- Abstammung (schwarz / weiß / andere)
- Ethnizität (hispanisch / nicht-hispanisch)
- Hb-Wert zu Baseline (in der Studie CI-0016:  $< 9,5$  g/dl /  $\geq 9,5$  g/dl; in der Studie CI-0017:  $< 10,0$  g/dl /  $\geq 10,0$  g/dl)
- Ziel-Hb-Wert (USA: 10,0 bis 11,0 g/dl; EU bzw. Rest der Welt: 10,0 bis 12,0 g/dl)
- NYHA-Herzinsuffizienzklasse (0 und I / II und III)
- Diabetes mellitus (ja / nein)
- Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung (ja / nein)
- Dialysetyp (Hämodialyse / Peritonealdialyse)
- Inzidente Dialyse (ja / nein)
- C-reaktives Protein zu Baseline ( $\leq 0,6$  mg/dl /  $> 0,6$  mg/dl)
- TSAT zu Baseline ( $<$  dem Median der TSAT zu Baseline /  $\geq$  dem Median der TSAT zu Baseline)
- Ferritin zu Baseline ( $<$  dem Median von Ferritin zu Baseline /  $\geq$  dem Median von Ferritin zu Baseline)
- ESA-Dosierung bei Baseline ( $\leq 90$  I.E./kg/Woche /  $> 90$  und  $< 300$  I.E./kg/Woche /  $\geq 300$  I.E./kg/Woche)

Zusätzlich zu den präspezifizierten Subgruppenanalysen wurden für die Nutzenbewertung *post hoc* Subgruppenanalysen unter Berücksichtigung einer vorherigen ESA-Behandlung (ja / nein) beim Studieneinschluss definiert.

### Methodik der Subgruppenanalysen

In den Studien CI-0016 und CI-0017 waren Subgruppenanalysen nur für den primären und wichtigsten sekundären Endpunkt, sowie für die kombinierten MACE-Endpunkte präspezifiziert. Im Rahmen des vorliegenden Dossiers wurden für alle genannten *a priori* definierten Merkmale Subgruppenanalysen für alle patientenrelevanten Endpunkte durchgeführt. Fehlende Analysen wurden somit *post hoc* ergänzt, sofern dies aus logischen Gesichtspunkten sinnvoll war.

Darüber hinaus wurden zusätzliche Subgruppenanalysen unter Berücksichtigung einer bestehenden ESA-Therapie beim Studieneinschluss durchgeführt, um eine mögliche Effektmodifikation auf Grundlage dieses Merkmals zu untersuchen.

Gemäß den Vorgaben des G-BA wurden die Subgruppenanalysen sowohl für die Ergebnisse auf Ebene der Einzelstudien als auch auf Ebene der Meta-Analyse durchgeführt. Für die

Darstellung der Ergebnisse im Rahmen des vorliegenden Dossiers wurden die in Abschnitt 4.3.1.3.2 angegebenen Grenzwerte berücksichtigt. Subgruppenanalysen für die Auswertung der Gesamtraten der UE, schweren UE und SUE nach SOC und PT wurden gemäß den Angaben in Abschnitt 4.3.1.3.2 nur dargestellt, wenn die Ergebnisse der Gesamtraten nach SOC und PT für die Gesamtpopulation einen statistisch signifikanten Effekt aufwiesen.

Für die Beurteilung einer etwaigen Effektmodifikation wurde für jede Subgruppenanalyse *post hoc* ein Interaktions-p-Wert berechnet. Liegt dieser  $< 0,05$ , so gilt das Ergebnis des Interaktionstests gemäß der allgemeinen Methoden des IQWiG als signifikant [33]. Im Fall eines signifikanten Interaktionstests, welcher auf eine mögliche Effektmodifikation hindeutet, wurden die Ergebnisse in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt. Im Gegensatz dazu gilt bei einem Interaktions-p-Wert  $\geq 0,05$  die Effektmodifikation als nicht belegt. Infolgedessen wurden die entsprechenden Subgruppenanalysen im vorliegenden Dossier in Anhang 4-G dargestellt.

Tabelle 4-146 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen in der Studie CI-0016

CI-0016 – Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen – Teil 1									
Alter	Geschlecht	Region	Abstammung	Ethnizität	Hb-Wert zu Baseline < / $\geq 9,5$ g/dl <sup>1</sup>	Hb-Wert zu Baseline < / $\geq 10,0$ g/dl <sup>2</sup>	Ziel-Hb- Wert	NYHA- Herzinsuffizienzklasse	Diabetes mellitus
<b>Mortalität</b>									
<i>Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache</i>									
○	○	○	○	○	○	n.d.	○	○	○
<i>Zeit bis zum kardiovaskulären Tod</i>									
○	○	○	○	○	○	n.d.	○	○	○
<b>Morbidität</b>									
<i>Anteil der Patienten, die zwischen Baseline und Woche 52 keine Erythrozytentransfusion erhalten haben</i>									
○	○	○	○	○	○	n.d.	○	○	○
<b>Sicherheit – Allgemeine Sicherheit</b>									
<i>UE (Gesamtrate)</i>									
○	○	○	○	○	○	n.d.	○	○	○
<i>UE auf Ebene der SOC und PT</i>									
○	○	○	○	○	○	n.d.	○	○	○
<i>Schwere UE (Gesamtrate)</i>									
○	○	○	○	○	○	n.d.	○	○	○
<i>Schwere UE auf Ebene der SOC und PT</i>									
○	○	○	○	○	○	n.d.	○	○	○

<b>CI-0016 – Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen – Teil 1</b>									
<b>Alter</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Region</b>	<b>Abstammung</b>	<b>Ethnizität</b>	<b>Hb-Wert zu Baseline &lt;/ ≥ 9,5 g/dl<sup>1</sup></b>	<b>Hb-Wert zu Baseline &lt;/ ≥ 10,0 g/dl<sup>2</sup></b>	<b>Ziel-Hb-Wert</b>	<b>NYHA- Herzinsuffizienzklasse</b>	<b>Diabetes mellitus</b>
<i>SUE (Gesamtrate)</i>									
○	○	○	○	○	○	n.d.	○	○	○
<i>SUE auf Ebene der SOC und PT</i>									
○	○	○	○	○	○	n.d.	○	○	○
<i>Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE</i>									
○	○	○	○	○	○	n.d.	○	○	○
<b>Sicherheit – UE von besonderem Interesse</b>									
<i>Überempfindlichkeit</i>									
<i>Überempfindlichkeit: unabhängig vom Schweregrad</i>									
○	○	○	○	○	○	n.d.	○	○	○
<i>Überempfindlichkeit: schwere UE</i>									
○	○	○	○	○	○	n.d.	○	○	○
<i>Überempfindlichkeit: SUE</i>									
○	○	○	○	○	○	n.d.	○	○	○
<i>Hyperkaliämie</i>									
<i>Hyperkaliämie: unabhängig vom Schweregrad</i>									
○	○	○	○	○	○	n.d.	○	○	○
<i>Hyperkaliämie: schwere UE</i>									
○	○	○	○	○	○	n.d.	○	○	○
<i>Hyperkaliämie: SUE</i>									
○	○	○	○	○	○	n.d.	○	○	○
<i>Verschlechterung der Hypertonie</i>									
<i>Verschlechterung der Hypertonie: unabhängig vom Schweregrad</i>									
○	○	○	○	○	○	n.d.	○	○	○
<i>Verschlechterung der Hypertonie: schwere UE</i>									
○	○	○	○	○	○	n.d.	○	○	○
<i>Verschlechterung der Hypertonie: SUE</i>									
○	○	○	○	○	○	n.d.	○	○	○

<b>CI-0016 – Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen – Teil 1</b>									
<b>Alter</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Region</b>	<b>Abstammung</b>	<b>Ethnizität</b>	<b>Hb-Wert zu Baseline &lt;/ ≥ 9,5 g/dl<sup>1</sup></b>	<b>Hb-Wert zu Baseline &lt;/ ≥ 10,0 g/dl<sup>2</sup></b>	<b>Ziel-Hb-Wert</b>	<b>NYHA- Herzinsuffizienzklasse</b>	<b>Diabetes mellitus</b>
<i>Lebertoxizität</i>									
<i>Lebertoxizität: unabhängig vom Schweregrad</i>									
○	○	○	○	○	○	n.d.	○	○	○
<i>Lebertoxizität: schwere UE</i>									
○	○	○	○	○	○	n.d.	○	○	○
<i>Lebertoxizität: SUE</i>									
○	○	○	○	○	○	n.d.	○	○	○
<i>Pulmonale Hypertonie</i>									
<i>Pulmonale Hypertonie: unabhängig vom Schweregrad</i>									
○	○	○	○	○	○	n.d.	○	○	○
<i>Pulmonale Hypertonie: schwere UE</i>									
○	○	○	○	○	○	n.d.	○	○	○
<i>Pulmonale Hypertonie: SUE</i>									
○	○	○	○	○	○	n.d.	○	○	○
<i>Herzklappenerkrankung</i>									
<i>Herzklappenerkrankung: unabhängig vom Schweregrad</i>									
○	○	○	○	○	○	n.d.	○	○	○
<i>Herzklappenerkrankung: schwere UE</i>									
○	○	○	○	○	○	n.d.	○	○	○
<i>Herzklappenerkrankung: SUE</i>									
○	○	○	○	○	○	n.d.	○	○	○
<i>Erkrankung der Nebenniere</i>									
<i>Erkrankung der Nebenniere: unabhängig vom Schweregrad</i>									
○	○	○	○	○	○	n.d.	○	○	○
<i>Erkrankung der Nebenniere: schwere UE</i>									
○	○	○	○	○	○	n.d.	○	○	○
<i>Erkrankung der Nebenniere: SUE</i>									
○	○	○	○	○	○	n.d.	○	○	○



<b>CI-0016 – Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen – Teil 1</b>									
<b>Alter</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Region</b>	<b>Abstammung</b>	<b>Ethnizität</b>	<b>Hb-Wert zu Baseline &lt; / ≥ 9,5 g/dl<sup>1</sup></b>	<b>Hb-Wert zu Baseline &lt; / ≥ 10,0 g/dl<sup>2</sup></b>	<b>Ziel-Hb-Wert</b>	<b>NYHA- Herzinsuffizienzklasse</b>	<b>Diabetes mellitus</b>
<i>Malignität</i>									
<i>Malignität: unabhängig vom Schweregrad</i>									
○	○	○	○	○	○	n.d.	○	○	○
<i>Malignität: schwere UE</i>									
○	○	○	○	○	○	n.d.	○	○	○
<i>Malignität: SUE</i>									
○	○	○	○	○	○	n.d.	○	○	○
<i>Kongestives Herzversagen</i>									
<i>Kongestives Herzversagen: unabhängig vom Schweregrad</i>									
○	○	○	○	○	○	n.d.	○	○	○
<i>Kongestives Herzversagen: schwere UE</i>									
○	○	○	○	○	○	n.d.	○	○	○
<i>Kongestives Herzversagen: SUE</i>									
○	○	○	○	○	○	n.d.	○	○	○
<i>Netzhautbezogene UE</i>									
<i>Netzhautbezogene UE: unabhängig vom Schweregrad</i>									
○	○	○	○	○	○	n.d.	○	○	○
<i>Netzhautbezogene UE: schwere UE</i>									
○	○	○	○	○	○	n.d.	○	○	○
<i>Netzhautbezogene UE: SUE</i>									
○	○	○	○	○	○	n.d.	○	○	○
<b>Sicherheit - Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)</b>									
<i>Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis definiert als Tod jeglicher Ursache, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall</i>									
●	●	●	●	●	●	n.d.	●	●	●
<i>Zeit bis zum kardiovaskulären Tod, nicht-tödlichen Myokardinfarkt oder nicht-tödlichen Schlaganfall</i>									
●	●	●	●	●	●	n.d.	●	●	●
<i>Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz</i>									
●	●	●	●	●	●	n.d.	●	●	●

CI-0016 – Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen – Teil 1									
Alter	Geschlecht	Region	Abstammung	Ethnizität	Hb-Wert zu Baseline < / ≥ 9,5 g/dl <sup>1</sup>	Hb-Wert zu Baseline < / ≥ 10,0 g/dl <sup>2</sup>	Ziel-Hb-Wert	NYHA- Herzinsuffizienzklasse	Diabetes mellitus
<i>Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis</i>									
•	•	•	•	•	•	n.d.	•	•	•
<i>Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen</i>									
•	•	•	•	•	•	n.d.	•	•	•
<i>Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis</i>									
•	•	•	•	•	•	n.d.	•	•	•
<i>Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen</i>									
•	•	•	•	•	•	n.d.	•	•	•
<i>Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Myokardinfarkt</i>									
○	○	○	○	○	○	n.d.	○	○	○
<i>Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Schlaganfall</i>									
○	○	○	○	○	○	n.d.	○	○	○
<i>Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz</i>									
○	○	○	○	○	○	n.d.	○	○	○
<i>Zeit bis zum Eintreten eines thromboembolischen Ereignisses</i>									
○	○	○	○	○	○	n.d.	○	○	○
<i>Zeit bis zur ersten arteriellen Thrombose</i>									
○	○	○	○	○	○	n.d.	○	○	○
<i>Zeit bis zur ersten tiefen Venenthrombose</i>									
○	○	○	○	○	○	n.d.	○	○	○
<i>Zeit bis zur ersten Lungenembolie</i>									
○	○	○	○	○	○	n.d.	○	○	○
<i>Zeit bis zur ersten Gefäßzugangsthrombose</i>									
○	○	○	○	○	○	n.d.	○	○	○
<p>•: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.                      An dieser Stelle erfolgt noch keine Berücksichtigung der Patienten- bzw. Ereigniszahl in den resultierenden Subgruppen.</p> <p>1) Subgruppenanalysen zu „Hb-Wert zu Baseline &lt; / ≥ 9,5 g/dl“ waren ausschließlich in der Studie CI-0016, nicht jedoch in der Studie CI-0017 präspezifiziert.                      2) Subgruppenanalysen zu „Hb-Wert zu Baseline &lt; / ≥ 10,0 g/dl“ waren ausschließlich in der Studie CI-0017, nicht jedoch in der Studie CI-0016 präspezifiziert.</p>									

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

CI-0016 – Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen – Teil 2										
Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung	Bluthochdruck	Dialysetyp	Inzidente Dialyse <sup>1</sup>	C-reaktives Protein zu Baseline $\leq / > 0,6$ mg/dl	TSA T zu Baseline $< / \geq 30$ % <sup>2</sup>	TSA T zu Baseline $< / \geq 35$ % <sup>3</sup>	Ferritin zu Baseline $< / \geq 418$ ng/ml <sup>4</sup>	Ferritin zu Baseline $< / \geq 754$ ng/ml <sup>5</sup>	ESA-Dosierung bei Baseline	Vorherige ESA-Behandlung <sup>7</sup>
<b>Mortalität</b>										
<i>Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache</i>										
○	○	○	n.d.	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○
<i>Zeit bis zum kardiovaskulären Tod</i>										
○	○	○	n.d.	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○
<b>Morbidität</b>										
<i>Anteil der Patienten, die zwischen Baseline und Woche 52 keine Erythrozytentransfusion erhalten haben</i>										
○	○	○	n.d.	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○
<b>Sicherheit – Allgemeine Sicherheit</b>										
<i>UE (Gesamtrate)</i>										
○	○	○	n.d.	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○
<i>UE auf Ebene der SOC und PT</i>										
○	○	○	n.d.	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○
<i>Schwere UE (Gesamtrate)</i>										
○	○	○	n.d.	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○
<i>Schwere UE auf Ebene der SOC und PT</i>										
○	○	○	n.d.	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○
<i>SUE (Gesamtrate)</i>										
○	○	○	n.d.	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○
<i>SUE auf Ebene der SOC und PT</i>										
○	○	○	n.d.	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○
<i>Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE</i>										
○	○	○	n.d.	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○
<b>Sicherheit – UE von besonderem Interesse</b>										
<i>Überempfindlichkeit</i>										
<i>Überempfindlichkeit: unabhängig vom Schweregrad</i>										
○	○	○	n.d.	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○
<i>Überempfindlichkeit: schwere UE</i>										
○	○	○	n.d.	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○

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

CI-0016 – Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen – Teil 2										
Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung	Bluthochdruck	Dialysetyp	Inzidente Dialyse <sup>1</sup>	C-reaktives Protein zu Baseline $\leq / > 0,6$ mg/dl	TSAT zu Baseline $< / \geq 30$ % <sup>2</sup>	TSAT zu Baseline $< / \geq 35$ % <sup>3</sup>	Ferritin zu Baseline $< / \geq 418$ ng/ml <sup>4</sup>	Ferritin zu Baseline $< / \geq 754$ ng/ml <sup>5</sup>	ESA-Dosierung bei Baseline	Vorherige ESA-Behandlung <sup>7</sup>
<i>Überempfindlichkeit: SUE</i>										
○	○	○	n.d.	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○
<i>Hyperkaliämie</i>										
<i>Hyperkaliämie: unabhängig vom Schweregrad</i>										
○	○	○	n.d.	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○
<i>Hyperkaliämie: schwere UE</i>										
○	○	○	n.d.	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○
<i>Hyperkaliämie: SUE</i>										
○	○	○	n.d.	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○
<i>Verschlechterung der Hypertonie</i>										
<i>Verschlechterung der Hypertonie: unabhängig vom Schweregrad</i>										
○	○	○	n.d.	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○
<i>Verschlechterung der Hypertonie: schwere UE</i>										
○	○	○	n.d.	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○
<i>Verschlechterung der Hypertonie: SUE</i>										
○	○	○	n.d.	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○
<i>Lebertoxizität</i>										
<i>Lebertoxizität: unabhängig vom Schweregrad</i>										
○	○	○	n.d.	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○
<i>Lebertoxizität: schwere UE</i>										
○	○	○	n.d.	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○
<i>Lebertoxizität: SUE</i>										
○	○	○	n.d.	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○
<i>Pulmonale Hypertonie</i>										
<i>Pulmonale Hypertonie: unabhängig vom Schweregrad</i>										
○	○	○	n.d.	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○
<i>Pulmonale Hypertonie: schwere UE</i>										
○	○	○	n.d.	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○

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

CI-0016 – Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen – Teil 2										
Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung	Bluthochdruck	Dialysetyp	Inzidente Dialyse <sup>1</sup>	C-reaktives Protein zu Baseline $\leq / > 0,6$ mg/dl	TSAT zu Baseline $< / \geq 30$ % <sup>2</sup>	TSAT zu Baseline $< / \geq 35$ % <sup>3</sup>	Ferritin zu Baseline $< / \geq 418$ ng/ml <sup>4</sup>	Ferritin zu Baseline $< / \geq 754$ ng/ml <sup>5</sup>	ESA-Dosierung bei Baseline	Vorherige ESA-Behandlung <sup>7</sup>
<i>Pulmonale Hypertonie: SUE</i>										
○	○	○	n.d.	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○
<i>Herzklappenerkrankung</i>										
<i>Herzklappenerkrankung: unabhängig vom Schweregrad</i>										
○	○	○	n.d.	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○
<i>Herzklappenerkrankung: schwere UE</i>										
○	○	○	n.d.	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○
<i>Herzklappenerkrankung: SUE</i>										
○	○	○	n.d.	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○
<i>Erkrankung der Nebenniere</i>										
<i>Erkrankung der Nebenniere: unabhängig vom Schweregrad</i>										
○	○	○	n.d.	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○
<i>Erkrankung der Nebenniere: schwere UE</i>										
○	○	○	n.d.	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○
<i>Erkrankung der Nebenniere: SUE</i>										
○	○	○	n.d.	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○
<i>Malignität</i>										
<i>Malignität: unabhängig vom Schweregrad</i>										
○	○	○	n.d.	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○
<i>Malignität: schwere UE</i>										
○	○	○	n.d.	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○
<i>Malignität: SUE</i>										
○	○	○	n.d.	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○
<i>Kongestives Herzversagen</i>										
<i>Kongestives Herzversagen: unabhängig vom Schweregrad</i>										
○	○	○	n.d.	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○
<i>Kongestives Herzversagen: schwere UE</i>										
○	○	○	n.d.	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○

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

CI-0016 – Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen – Teil 2										
Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung	Bluthochdruck	Dialysetyp	Inzidente Dialyse <sup>1</sup>	C-reaktives Protein zu Baseline $\leq / > 0,6$ mg/dl	TSAT zu Baseline $< / \geq 30$ % <sup>2</sup>	TSAT zu Baseline $< / \geq 35$ % <sup>3</sup>	Ferritin zu Baseline $< / \geq 418$ ng/ml <sup>4</sup>	Ferritin zu Baseline $< / \geq 754$ ng/ml <sup>5</sup>	ESA-Dosierung bei Baseline	Vorherige ESA-Behandlung <sup>7</sup>
<i>Kongestives Herzversagen: SUE</i>										
○	○	○	n.d.	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○
<i>Netzhautbezogene UE</i>										
<i>Netzhautbezogene UE: unabhängig vom Schweregrad</i>										
○	○	○	n.d.	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○
<i>Netzhautbezogene UE: schwere UE</i>										
○	○	○	n.d.	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○
<i>Netzhautbezogene UE: SUE</i>										
○	○	○	n.d.	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○
<b>Sicherheit - Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)</b>										
<i>Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis definiert als Tod jeglicher Ursache, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall</i>										
●	○	●	n.d.	●	●	n.d.	●	n.d.	●	○
<i>Zeit bis zum kardiovaskulären Tod, nicht-tödlichen Myokardinfarkt oder nicht-tödlichen Schlaganfall</i>										
●	○	●	n.d.	●	●	n.d.	●	n.d.	●	○
<i>Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz</i>										
●	○	●	n.d.	●	●	n.d.	●	n.d.	●	○
<i>Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis</i>										
●	○	●	n.d.	●	●	n.d.	●	n.d.	●	○
<i>Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen</i>										
●	○	●	n.d.	●	●	n.d.	●	n.d.	●	○
<i>Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis</i>										
●	○	●	n.d.	●	●	n.d.	●	n.d.	●	○
<i>Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen</i>										
●	○	●	n.d.	●	●	n.d.	●	n.d.	●	○
<i>Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Myokardinfarkt</i>										
○	○	○	n.d.	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○

CI-0016 – Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen – Teil 2										
Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung	Bluthochdruck	Dialysetyp	Inzidente Dialyse <sup>1</sup>	C-reaktives Protein zu Baseline $\leq / > 0,6$ mg/dl	TSAT zu Baseline $< / \geq 30$ % <sup>2</sup>	TSAT zu Baseline $< / \geq 35$ % <sup>3</sup>	Ferritin zu Baseline $< / \geq 418$ ng/ml <sup>4</sup>	Ferritin zu Baseline $< / \geq 754$ ng/ml <sup>5</sup>	ESA-Dosierung bei Baseline	Vorherige ESA-Behandlung <sup>7</sup>
<i>Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Schlaganfall</i>										
○	○	○	n.d.	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○
<i>Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz</i>										
○	○	○	n.d.	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○
<i>Zeit bis zum Eintreten eines thromboembolischen Ereignisses</i>										
○	○	○	n.d.	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○
<i>Zeit bis zur ersten arteriellen Thrombose</i>										
○	○	○	n.d.	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○
<i>Zeit bis zur ersten tiefen Venenthrombose</i>										
○	○	○	n.d.	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○
<i>Zeit bis zur ersten Lungenembolie</i>										
○	○	○	n.d.	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○
<i>Zeit bis zur ersten Gefäßzugangsthrombose</i>										
○	○	○	n.d.	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○
<p>●: <i>A priori</i> geplante Subgruppenanalyse. ○: <i>Post hoc</i> durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. An dieser Stelle erfolgt noch keine Berücksichtigung der Patienten- bzw. Ereigniszahl in den resultierenden Subgruppen.</p> <p>1) Subgruppenanalysen zum Merkmal „Inzidente Dialyse“ wurden ausschließlich für die Studie CI-0017 durchgeführt, da in der Studie CI-0016 eine inzidente Dialyse bereits ein Einschlusskriterium darstellte.</p> <p>2) Subgruppenanalysen zum Merkmal „TSAT zu Baseline <math>&lt; / \geq 30</math> %“ wurden ausschließlich für die Studie CI-0016 durchgeführt, da dies dem Median der TSAT zu Baseline in der Studie CI-0016 entspricht.</p> <p>3) Subgruppenanalysen zum Merkmal „TSAT zu Baseline <math>&lt; / \geq 35</math> %“ wurden ausschließlich für die Studie CI-0017 durchgeführt, da dies dem Median der TSAT zu Baseline in der Studie CI-0017 entspricht.</p> <p>4) Subgruppenanalysen zum Merkmal „Ferritin zu Baseline <math>&lt; / \geq 418</math> ng/ml“ wurden ausschließlich für die Studie CI-0016 durchgeführt, da dies dem Median des Ferritins zu Baseline in der Studie CI-0016 entspricht.</p> <p>5) Subgruppenanalysen zum Merkmal „Ferritin zu Baseline <math>&lt; / \geq 754</math> ng/ml“ wurden ausschließlich für die Studie CI-0017 durchgeführt, da dies dem Median des Ferritins zu Baseline in der Studie CI-0017 entspricht.</p> <p>6) Subgruppenanalysen zum Merkmal „Vorherige ESA-Behandlung“ wurden ausschließlich für die Studie CI-0016 durchgeführt, da in der Studie CI-0017 eine bestehende ESA-Therapie bereits ein Einschlusskriterium darstellte.</p>										

Tabelle 4-147 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen in der Studie CI-0017

CI-0017 – Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen – Teil 1									
Alter	Geschlecht	Region	Abstammung	Ethnizität	Hb-Wert zu Baseline </≥ 9,5 g/dl <sup>1</sup>	Hb-Wert zu Baseline </≥ 10,0 g/dl <sup>2</sup>	Ziel-Hb-Wert	NYHA- Herzinsuffizienzklasse	Diabetes mellitus
<b>Mortalität</b>									
<i>Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache</i>									
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	n.d.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<i>Zeit bis zum kardiovaskulären Tod</i>									
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	n.d.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>Morbidität</b>									
<i>Anteil der Patienten, die zwischen Baseline und Woche 52 keine Erythrozytentransfusion erhalten haben</i>									
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	n.d.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>Sicherheit – Allgemeine Sicherheit</b>									
<i>UE (Gesamtrate)</i>									
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	n.d.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<i>UE auf Ebene der SOC und PT</i>									
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	n.d.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<i>Schwere UE (Gesamtrate)</i>									
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	n.d.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<i>Schwere UE auf Ebene der SOC und PT</i>									
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	n.d.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<i>SUE (Gesamtrate)</i>									
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	n.d.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<i>SUE auf Ebene der SOC und PT</i>									
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	n.d.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<i>Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE</i>									
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	n.d.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>Sicherheit – UE von besonderem Interesse</b>									
<i>Überempfindlichkeit</i>									
<i>Überempfindlichkeit: unabhängig vom Schweregrad</i>									
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	n.d.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<i>Überempfindlichkeit: schwere UE</i>									
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	n.d.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>



<b>CI-0017 – Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen – Teil 1</b>									
<b>Alter</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Region</b>	<b>Abstammung</b>	<b>Ethnizität</b>	<b>Hb-Wert zu Baseline &lt;/ ≥ 9,5 g/dl<sup>1</sup></b>	<b>Hb-Wert zu Baseline &lt;/ ≥ 10,0 g/dl<sup>2</sup></b>	<b>Ziel-Hb-Wert</b>	<b>NYHA- Herzinsuffizienzklasse</b>	<b>Diabetes mellitus</b>
<i>Überempfindlichkeit: SUE</i>									
○	○	○	○	○	n.d.	○	○	○	○
<i>Hyperkaliämie</i>									
<i>Hyperkaliämie: unabhängig vom Schweregrad</i>									
○	○	○	○	○	n.d.	○	○	○	○
<i>Hyperkaliämie: schwere UE</i>									
○	○	○	○	○	n.d.	○	○	○	○
<i>Hyperkaliämie: SUE</i>									
○	○	○	○	○	n.d.	○	○	○	○
<i>Verschlechterung der Hypertonie</i>									
<i>Verschlechterung der Hypertonie: unabhängig vom Schweregrad</i>									
○	○	○	○	○	n.d.	○	○	○	○
<i>Verschlechterung der Hypertonie: schwere UE</i>									
○	○	○	○	○	n.d.	○	○	○	○
<i>Verschlechterung der Hypertonie: SUE</i>									
○	○	○	○	○	n.d.	○	○	○	○
<i>Lebertoxizität</i>									
<i>Lebertoxizität: unabhängig vom Schweregrad</i>									
○	○	○	○	○	n.d.	○	○	○	○
<i>Lebertoxizität: schwere UE</i>									
○	○	○	○	○	n.d.	○	○	○	○
<i>Lebertoxizität: SUE</i>									
○	○	○	○	○	n.d.	○	○	○	○
<i>Pulmonale Hypertonie</i>									
<i>Pulmonale Hypertonie: unabhängig vom Schweregrad</i>									
○	○	○	○	○	n.d.	○	○	○	○
<i>Pulmonale Hypertonie: schwere UE</i>									
○	○	○	○	○	n.d.	○	○	○	○
<i>Pulmonale Hypertonie: SUE</i>									
○	○	○	○	○	n.d.	○	○	○	○

CI-0017 – Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen – Teil 1									
Alter	Geschlecht	Region	Abstammung	Ethnizität	Hb-Wert zu Baseline < / ≥ 9,5 g/dl <sup>1</sup>	Hb-Wert zu Baseline < / ≥ 10,0 g/dl <sup>2</sup>	Ziel-Hb-Wert	NYHA- Herzinsuffizienzklasse	Diabetes mellitus
<i>Herzklappenerkrankung</i>									
<i>Herzklappenerkrankung: unabhängig vom Schweregrad</i>									
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	n.d.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<i>Herzklappenerkrankung: schwere UE</i>									
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	n.d.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<i>Herzklappenerkrankung: SUE</i>									
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	n.d.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<i>Erkrankung der Nebenniere</i>									
<i>Erkrankung der Nebenniere: unabhängig vom Schweregrad</i>									
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	n.d.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<i>Erkrankung der Nebenniere: schwere UE</i>									
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	n.d.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<i>Erkrankung der Nebenniere: SUE</i>									
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	n.d.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<i>Malignität</i>									
<i>Malignität: unabhängig vom Schweregrad</i>									
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	n.d.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<i>Malignität: schwere UE</i>									
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	n.d.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<i>Malignität: SUE</i>									
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	n.d.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<i>Kongestives Herzversagen</i>									
<i>Kongestives Herzversagen: unabhängig vom Schweregrad</i>									
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	n.d.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<i>Kongestives Herzversagen: schwere UE</i>									
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	n.d.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<i>Kongestives Herzversagen: SUE</i>									
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	n.d.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

<b>CI-0017 – Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen – Teil 1</b>									
<b>Alter</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Region</b>	<b>Abstammung</b>	<b>Ethnizität</b>	<b>Hb-Wert zu Baseline &lt; / ≥ 9,5 g/dl<sup>1</sup></b>	<b>Hb-Wert zu Baseline &lt; / ≥ 10,0 g/dl<sup>2</sup></b>	<b>Ziel-Hb-Wert</b>	<b>NYHA- Herzinsuffizienzklasse</b>	<b>Diabetes mellitus</b>
<i>Netzhautbezogene UE</i>									
<i>Netzhautbezogene UE: unabhängig vom Schweregrad</i>									
○	○	○	○	○	n.d.	○	○	○	○
<i>Netzhautbezogene UE: schwere UE</i>									
○	○	○	○	○	n.d.	○	○	○	○
<i>Netzhautbezogene UE: SUE</i>									
○	○	○	○	○	n.d.	○	○	○	○
<b>Sicherheit - Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)</b>									
<i>Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis definiert als Tod jeglicher Ursache, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall</i>									
●	●	●	●	●	n.d.	●	●	●	●
<i>Zeit bis zum kardiovaskulären Tod, nicht-tödlichen Myokardinfarkt oder nicht-tödlichen Schlaganfall</i>									
●	●	●	●	●	n.d.	●	●	●	●
<i>Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz</i>									
●	●	●	●	●	n.d.	●	●	●	●
<i>Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis</i>									
●	●	●	●	●	n.d.	●	●	●	●
<i>Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen</i>									
●	●	●	●	●	n.d.	●	●	●	●
<i>Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis</i>									
●	●	●	●	●	n.d.	●	●	●	●
<i>Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen</i>									
●	●	●	●	●	n.d.	●	●	●	●
<i>Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Myokardinfarkt</i>									
○	○	○	○	○	n.d.	○	○	○	○
<i>Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Schlaganfall</i>									
○	○	○	○	○	n.d.	○	○	○	○

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

CI-0017 – Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen – Teil 1									
Alter	Geschlecht	Region	Abstammung	Ethnizität	Hb-Wert zu Baseline </ ≥ 9,5 g/dl <sup>1</sup>	Hb-Wert zu Baseline </ ≥ 10,0 g/dl <sup>2</sup>	Ziel-Hb-Wert	NYHA- Herzinsuffizienzklasse	Diabetes mellitus
<i>Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz</i>									
○	○	○	○	○	n.d.	○	○	○	○
<i>Zeit bis zum Eintreten eines thromboembolischen Ereignisses</i>									
○	○	○	○	○	n.d.	○	○	○	○
<i>Zeit bis zur ersten arteriellen Thrombose</i>									
○	○	○	○	○	n.d.	○	○	○	○
<i>Zeit bis zur ersten tiefen Venenthrombose</i>									
○	○	○	○	○	n.d.	○	○	○	○
<i>Zeit bis zur ersten Lungenembolie</i>									
○	○	○	○	○	n.d.	○	○	○	○
<i>Zeit bis zur ersten Gefäßzugangsthrombose</i>									
○	○	○	○	○	n.d.	○	○	○	○
<p>●: <i>A priori</i> geplante Subgruppenanalyse. ○: <i>Post hoc</i> durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. An dieser Stelle erfolgt noch keine Berücksichtigung der Patienten- bzw. Ereigniszahl in den resultierenden Subgruppen.</p> <p>1) Subgruppenanalysen zu „Hb-Wert zu Baseline &lt;/ ≥ 9,5 g/dl“ waren ausschließlich in der Studie CI-0016, nicht jedoch in der Studie CI-0017 präspezifiziert. 2) Subgruppenanalysen zu „Hb-Wert zu Baseline &lt;/ ≥ 10,0 g/dl“ waren ausschließlich in der Studie CI-0017, nicht jedoch in der Studie CI-0016 präspezifiziert.</p>									

CI-0017 – Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen – Teil 2										
Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung	Bluthochdruck	Dialysetyp	Inzidente Dialyse <sup>1</sup>	C-reaktives Protein zu Baseline ≤ / > 0,6 mg/dl	TSAT zu Baseline </ ≥ 30 % <sup>2</sup>	TSAT zu Baseline </ ≥ 35 % <sup>3</sup>	Ferritin zu Baseline </ ≥ 418 ng/ml <sup>4</sup>	Ferritin zu Baseline </ ≥ 754 ng/ml <sup>5</sup>	ESA-Dosierung bei Baseline	Vorherige ESA- Behandlung <sup>7</sup>
<b>Mortalität</b>										
<i>Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache</i>										
○	○	○	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○	n.d.
<i>Zeit bis zum kardiovaskulären Tod</i>										
○	○	○	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○	n.d.

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

CI-0017 – Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen – Teil 2										
Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung	Bluthochdruck	Dialysetyp	Inzidente Dialyse <sup>1</sup>	C-reaktives Protein zu Baseline $\leq / > 0,6$ mg/dl	TSAT zu Baseline $< / \geq 30$ % <sup>2</sup>	TSAT zu Baseline $< / \geq 35$ % <sup>3</sup>	Ferritin zu Baseline $< / \geq 418$ ng/ml <sup>4</sup>	Ferritin zu Baseline $< / \geq 754$ ng/ml <sup>5</sup>	ESA-Dosierung bei Baseline	Vorherige ESA-Behandlung <sup>7</sup>
<b>Morbidität</b>										
<i>Anteil der Patienten, die zwischen Baseline und Woche 52 keine Erythrozytentransfusion erhalten haben</i>										
○	○	○	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○	n.d.
<b>Sicherheit – Allgemeine Sicherheit</b>										
<i>UE (Gesamtrate)</i>										
○	○	○	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○	n.d.
<i>UE auf Ebene der SOC und PT</i>										
○	○	○	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○	n.d.
<i>Schwere UE (Gesamtrate)</i>										
○	○	○	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○	n.d.
<i>Schwere UE auf Ebene der SOC und PT</i>										
○	○	○	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○	n.d.
<i>SUE (Gesamtrate)</i>										
○	○	○	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○	n.d.
<i>SUE auf Ebene der SOC und PT</i>										
○	○	○	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○	n.d.
<i>Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE</i>										
○	○	○	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○	n.d.
<b>Sicherheit – UE von besonderem Interesse</b>										
<i>Überempfindlichkeit</i>										
<i>Überempfindlichkeit: unabhängig vom Schweregrad</i>										
○	○	○	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○	n.d.
<i>Überempfindlichkeit: schwere UE</i>										
○	○	○	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○	n.d.
<i>Überempfindlichkeit: SUE</i>										
○	○	○	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○	n.d.
<b>Hyperkaliämie</b>										
<i>Hyperkaliämie: unabhängig vom Schweregrad</i>										
○	○	○	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○	n.d.

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

CI-0017 – Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen – Teil 2										
Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung	Bluthochdruck	Dialysetyp	Inzidente Dialyse <sup>1</sup>	C-reaktives Protein zu Baseline $\leq / > 0,6$ mg/dl	TSAT zu Baseline $< / \geq 30$ % <sup>2</sup>	TSAT zu Baseline $< / \geq 35$ % <sup>3</sup>	Ferritin zu Baseline $< / \geq 418$ ng/ml <sup>4</sup>	Ferritin zu Baseline $< / \geq 754$ ng/ml <sup>5</sup>	ESA-Dosierung bei Baseline	Vorherige ESA-Behandlung <sup>7</sup>
<i>Hyperkaliämie: schwere UE</i>										
○	○	○	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○	n.d.
<i>Hyperkaliämie: SUE</i>										
○	○	○	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○	n.d.
<i>Verschlechterung der Hypertonie</i>										
<i>Verschlechterung der Hypertonie: unabhängig vom Schweregrad</i>										
○	○	○	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○	n.d.
<i>Verschlechterung der Hypertonie: schwere UE</i>										
○	○	○	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○	n.d.
<i>Verschlechterung der Hypertonie: SUE</i>										
○	○	○	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○	n.d.
<i>Lebertoxizität</i>										
<i>Lebertoxizität: unabhängig vom Schweregrad</i>										
○	○	○	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○	n.d.
<i>Lebertoxizität: schwere UE</i>										
○	○	○	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○	n.d.
<i>Lebertoxizität: SUE</i>										
○	○	○	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○	n.d.
<i>Pulmonale Hypertonie</i>										
<i>Pulmonale Hypertonie: unabhängig vom Schweregrad</i>										
○	○	○	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○	n.d.
<i>Pulmonale Hypertonie: schwere UE</i>										
○	○	○	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○	n.d.
<i>Pulmonale Hypertonie: SUE</i>										
○	○	○	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○	n.d.
<i>Herzklappenerkrankung</i>										
<i>Herzklappenerkrankung: unabhängig vom Schweregrad</i>										
○	○	○	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○	n.d.

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

<b>CI-0017 – Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen – Teil 2</b>										
<b>Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung</b>	<b>Bluthochdruck</b>	<b>Dialysetyp</b>	<b>Inzidente Dialyse<sup>1</sup></b>	<b>C-reaktives Protein zu Baseline <math>\leq / &gt; 0,6</math> mg/dl</b>	<b>TSAT zu Baseline <math>&lt; / \geq 30</math> %<sup>2</sup></b>	<b>TSAT zu Baseline <math>&lt; / \geq 35</math> %<sup>3</sup></b>	<b>Ferritin zu Baseline <math>&lt; / \geq 418</math> ng/ml<sup>4</sup></b>	<b>Ferritin zu Baseline <math>&lt; / \geq 754</math> ng/ml<sup>5</sup></b>	<b>ESA-Dosierung bei Baseline</b>	<b>Vorherige ESA-Behandlung<sup>7</sup></b>
<i>Herzklappenerkrankung: schwere UE</i>										
○	○	○	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○	n.d.
<i>Herzklappenerkrankung: SUE</i>										
○	○	○	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○	n.d.
<i>Erkrankung der Nebenniere</i>										
<i>Erkrankung der Nebenniere: unabhängig vom Schweregrad</i>										
○	○	○	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○	n.d.
<i>Erkrankung der Nebenniere: schwere UE</i>										
○	○	○	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○	n.d.
<i>Erkrankung der Nebenniere: SUE</i>										
○	○	○	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○	n.d.
<i>Malignität</i>										
<i>Malignität: unabhängig vom Schweregrad</i>										
○	○	○	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○	n.d.
<i>Malignität: schwere UE</i>										
○	○	○	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○	n.d.
<i>Malignität: SUE</i>										
○	○	○	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○	n.d.
<i>Kongestives Herzversagen</i>										
<i>Kongestives Herzversagen: unabhängig vom Schweregrad</i>										
○	○	○	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○	n.d.
<i>Kongestives Herzversagen: schwere UE</i>										
○	○	○	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○	n.d.
<i>Kongestives Herzversagen: SUE</i>										
○	○	○	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○	n.d.
<i>Netzhautbezogene UE</i>										
<i>Netzhautbezogene UE: unabhängig vom Schweregrad</i>										
○	○	○	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○	n.d.

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

CI-0017 – Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen – Teil 2										
Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung	Bluthochdruck	Dialysetyp	Inzidente Dialyse <sup>1</sup>	C-reaktives Protein zu Baseline $\leq / > 0,6$ mg/dl	TSAT zu Baseline $< / \geq 30$ % <sup>2</sup>	TSAT zu Baseline $< / \geq 35$ % <sup>3</sup>	Ferritin zu Baseline $< / \geq 418$ ng/ml <sup>4</sup>	Ferritin zu Baseline $< / \geq 754$ ng/ml <sup>5</sup>	ESA-Dosierung bei Baseline	Vorherige ESA-Behandlung <sup>7</sup>
<i>Netzhautbezogene UE: schwere UE</i>										
○	○	○	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○	n.d.
<i>Netzhautbezogene UE: SUE</i>										
○	○	○	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○	n.d.
<b>Sicherheit - Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)</b>										
<i>Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis definiert als Tod jeglicher Ursache, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall</i>										
●	○	●	●	●	n.d.	●	n.d.	●	●	n.d.
<i>Zeit bis zum kardiovaskulären Tod, nicht-tödlichen Myokardinfarkt oder nicht-tödlichen Schlaganfall</i>										
●	○	●	●	●	n.d.	●	n.d.	●	●	n.d.
<i>Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz</i>										
●	○	●	●	●	n.d.	●	n.d.	●	●	n.d.
<i>Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis</i>										
●	○	●	●	●	n.d.	●	n.d.	●	●	n.d.
<i>Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen</i>										
●	○	●	●	●	n.d.	●	n.d.	●	●	n.d.
<i>Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis</i>										
●	○	●	●	●	n.d.	●	n.d.	●	●	n.d.
<i>Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen</i>										
●	○	●	●	●	n.d.	●	n.d.	●	●	n.d.
<i>Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Myokardinfarkt</i>										
○	○	○	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○	n.d.
<i>Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Schlaganfall</i>										
○	○	○	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○	n.d.
<i>Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz</i>										
○	○	○	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○	n.d.
<i>Zeit bis zum Eintreten eines thromboembolischen Ereignisses</i>										
○	○	○	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○	n.d.



CI-0017 – Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen – Teil 2										
Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung	Bluthochdruck	Dialysetyp	Inzidente Dialyse <sup>1</sup>	C-reaktives Protein zu Baseline $\leq / > 0,6$ mg/dl	TSAT zu Baseline $< / \geq 30$ % <sup>2</sup>	TSAT zu Baseline $< / \geq 35$ % <sup>3</sup>	Ferritin zu Baseline $< / \geq 418$ ng/ml <sup>4</sup>	Ferritin zu Baseline $< / \geq 754$ ng/ml <sup>5</sup>	ESA-Dosierung bei Baseline	Vorherige ESA-Behandlung <sup>7</sup>
<i>Zeit bis zur ersten arteriellen Thrombose</i>										
○	○	○	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○	n.d.
<i>Zeit bis zur ersten tiefen Venenthrombose</i>										
○	○	○	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○	n.d.
<i>Zeit bis zur ersten Lungenembolie</i>										
○	○	○	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○	n.d.
<i>Zeit bis zur ersten Gefäßzugangsthrumbose</i>										
○	○	○	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○	n.d.
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. An dieser Stelle erfolgt noch keine Berücksichtigung der Patienten- bzw. Ereigniszahl in den resultierenden Subgruppen.</p> <p>1) Subgruppenanalysen zum Merkmal „Inzidente Dialyse“ wurden ausschließlich für die Studie CI-0017 durchgeführt, da in der Studie CI-0016 eine inzidente Dialyse bereits ein Einschlusskriterium darstellte.</p> <p>2) Subgruppenanalysen zum Merkmal „TSAT zu Baseline <math>&lt; / \geq 30</math> %“ wurden ausschließlich für die Studie CI-0016 durchgeführt, da dies dem Median der TSAT zu Baseline in der Studie CI-0016 entspricht.</p> <p>3) Subgruppenanalysen zum Merkmal „TSAT zu Baseline <math>&lt; / \geq 35</math> %“ wurden ausschließlich für die Studie CI-0017 durchgeführt, da dies dem Median der TSAT zu Baseline in der Studie CI-0017 entspricht.</p> <p>4) Subgruppenanalysen zum Merkmal „Ferritin zu Baseline <math>&lt; / \geq 418</math> ng/ml“ wurden ausschließlich für die Studie CI-0016 durchgeführt, da dies dem Median des Ferritins zu Baseline in der Studie CI-0016 entspricht.</p> <p>5) Subgruppenanalysen zum Merkmal „Ferritin zu Baseline <math>&lt; / \geq 754</math> ng/ml“ wurden ausschließlich für die Studie CI-0017 durchgeführt, da dies dem Median des Ferritins zu Baseline in der Studie CI-0017 entspricht.</p> <p>6) Subgruppenanalysen zum Merkmal „Vorherige ESA-Behandlung“ wurden ausschließlich für die Studie CI-0016 durchgeführt, da in der Studie CI-0017 eine bestehende ESA-Therapie bereits ein Einschlusskriterium darstellte.</p>										

Tabelle 4-148 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen in der Meta-Analyse der Studien CI-0016 und CI-0017

<b>Meta-Analyse – Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen – Teil 1</b>									
<b>Alter</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Region</b>	<b>Abstammung</b>	<b>Ethnizität</b>	<b>Hb-Wert zu Baseline &lt;/ ≥ 9,5 g/dl<sup>1</sup></b>	<b>Hb-Wert zu Baseline &lt;/ ≥ 10,0 g/dl<sup>1</sup></b>	<b>Ziel-Hb-Wert</b>	<b>NYHA- Herzinsuffizienzklasse</b>	<b>Diabetes mellitus</b>
<b>Mortalität</b>									
<i>Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache</i>									
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Zeit bis zum kardiovaskulären Tod</i>									
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Morbidität</b>									
<i>Anteil der Patienten, die zwischen Baseline und Woche 52 keine Erythrozytentransfusion erhalten haben</i>									
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Sicherheit – Allgemeine Sicherheit</b>									
<i>UE (Gesamtrate)</i>									
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>UE auf Ebene der SOC und PT</i>									
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Schwere UE (Gesamtrate)</i>									
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Schwere UE auf Ebene der SOC und PT</i>									
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>SUE (Gesamtrate)</i>									
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>SUE auf Ebene der SOC und PT</i>									
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE</i>									
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Sicherheit – UE von besonderem Interesse</b>									
<i>Überempfindlichkeit</i>									
<i>Überempfindlichkeit: unabhängig vom Schweregrad</i>									
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

<b>Meta-Analyse – Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen – Teil 1</b>									
<b>Alter</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Region</b>	<b>Abstammung</b>	<b>Ethnizität</b>	<b>Hb-Wert zu Baseline &lt;/≥ 9,5 g/dl<sup>1</sup></b>	<b>Hb-Wert zu Baseline &lt;/≥ 10,0 g/dl<sup>1</sup></b>	<b>Ziel-Hb-Wert</b>	<b>NYHA- Herzinsuffizienzklasse</b>	<b>Diabetes mellitus</b>
<i>Überempfindlichkeit: schwere UE</i>									
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Überempfindlichkeit: SUE</i>									
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Hyperkaliämie</i>									
<i>Hyperkaliämie: unabhängig vom Schweregrad</i>									
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Hyperkaliämie: schwere UE</i>									
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Hyperkaliämie: SUE</i>									
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Verschlechterung der Hypertonie</i>									
<i>Verschlechterung der Hypertonie: unabhängig vom Schweregrad</i>									
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Verschlechterung der Hypertonie: schwere UE</i>									
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Verschlechterung der Hypertonie: SUE</i>									
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Lebertoxizität</i>									
<i>Lebertoxizität: unabhängig vom Schweregrad</i>									
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Lebertoxizität: schwere UE</i>									
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Lebertoxizität: SUE</i>									
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Pulmonale Hypertonie</i>									
<i>Pulmonale Hypertonie: unabhängig vom Schweregrad</i>									
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Pulmonale Hypertonie: schwere UE</i>									
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

<b>Meta-Analyse – Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen – Teil 1</b>									
<b>Alter</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Region</b>	<b>Abstammung</b>	<b>Ethnizität</b>	<b>Hb-Wert zu Baseline &lt; / ≥ 9,5 g/dl<sup>1</sup></b>	<b>Hb-Wert zu Baseline &lt; / ≥ 10,0 g/dl<sup>1</sup></b>	<b>Ziel-Hb-Wert</b>	<b>NYHA- Herzinsuffizienzklasse</b>	<b>Diabetes mellitus</b>
<i>Pulmonale Hypertonie: SUE</i>									
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Herzklappenerkrankung</i>									
<i>Herzklappenerkrankung: unabhängig vom Schweregrad</i>									
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Herzklappenerkrankung: schwere UE</i>									
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Herzklappenerkrankung: SUE</i>									
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Erkrankung der Nebenniere</i>									
<i>Erkrankung der Nebenniere: unabhängig vom Schweregrad</i>									
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Erkrankung der Nebenniere: schwere UE</i>									
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Erkrankung der Nebenniere: SUE</i>									
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Malignität</i>									
<i>Malignität: unabhängig vom Schweregrad</i>									
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Malignität: schwere UE</i>									
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Malignität: SUE</i>									
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Kongestives Herzversagen</i>									
<i>Kongestives Herzversagen: unabhängig vom Schweregrad</i>									
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Kongestives Herzversagen: schwere UE</i>									
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Kongestives Herzversagen: SUE</i>									
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

<b>Meta-Analyse – Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen – Teil 1</b>									
<b>Alter</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Region</b>	<b>Abstammung</b>	<b>Ethnizität</b>	<b>Hb-Wert zu Baseline &lt;/≥ 9,5 g/dl<sup>1</sup></b>	<b>Hb-Wert zu Baseline &lt;/≥ 10,0 g/dl<sup>1</sup></b>	<b>Ziel-Hb-Wert</b>	<b>NYHA- Herzinsuffizienzklasse</b>	<b>Diabetes mellitus</b>
<i>Netzhautbezogene UE</i>									
<i>Netzhautbezogene UE: unabhängig vom Schweregrad</i>									
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<i>Netzhautbezogene UE: schwere UE</i>									
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<i>Netzhautbezogene UE: SUE</i>									
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Sicherheit - Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)</b>									
<i>Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis definiert als Tod jeglicher Ursache, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall</i>									
●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
<i>Zeit bis zum kardiovaskulären Tod, nicht-tödlichen Myokardinfarkt oder nicht-tödlichen Schlaganfall</i>									
●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
<i>Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz</i>									
●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
<i>Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis</i>									
●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
<i>Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen</i>									
●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
<i>Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis</i>									
●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
<i>Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen</i>									
●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
<i>Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Myokardinfarkt</i>									
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<i>Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Schlaganfall</i>									
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Meta-Analyse – Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen – Teil 1									
Alter	Geschlecht	Region	Absammung	Ethnizität	Hb-Wert zu Baseline </ ≥ 9,5 g/dl <sup>1</sup>	Hb-Wert zu Baseline </ ≥ 10,0 g/dl <sup>1</sup>	Ziel-Hb-Wert	NYHA-Herzinsuffizienzklasse	Diabetes mellitus
<i>Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz</i>									
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<i>Zeit bis zum Eintreten eines thromboembolischen Ereignisses</i>									
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<i>Zeit bis zur ersten arteriellen Thrombose</i>									
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<i>Zeit bis zur ersten tiefen Venenthrombose</i>									
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<i>Zeit bis zur ersten Lungenembolie</i>									
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<i>Zeit bis zur ersten Gefäßzugangsthrombose</i>									
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.                      An dieser Stelle erfolgt noch keine Berücksichtigung der Patienten- bzw. Ereigniszahl in den resultierenden Subgruppen.</p> <p>1) Subgruppenanalysen zu „Hb-Wert zu Baseline &lt;/ ≥ 9,5 g/dl“ waren ausschließlich in der Studie CI-0016, Subgruppenanalysen zu „Hb-Wert zu Baseline &lt;/ ≥ 10,0 g/dl“ ausschließlich in der Studie CI-0017 präspezifiziert. Im Rahmen der meta-analytischen Zusammenfassung wurden Subgruppenanalysen im Hinblick auf beide Merkmale durchgeführt.</p>									

Meta-Analyse – Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen – Teil 2										
Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung	Bluthochdruck	Dialysetyp	Inzidente Dialyse <sup>1</sup>	C-reaktives Protein zu Baseline ≤ / > 0,6 mg/dl	TSAT zu Baseline </ ≥ 30 % <sup>2</sup>	TSAT zu Baseline </ ≥ 35 % <sup>2</sup>	Ferritin zu Baseline </ ≥ 418 ng/ml <sup>3</sup>	Ferritin zu Baseline </ ≥ 754 ng/ml <sup>3</sup>	ESA-Dosierung bei Baseline	Vorherige ESA-Behandlung <sup>4</sup>
<b>Mortalität</b>										
<i>Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache</i>										
○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	n.d.
<i>Zeit bis zum kardiovaskulären Tod</i>										
○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	n.d.

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

Meta-Analyse – Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen – Teil 2										
Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung	Bluthochdruck	Dialysetyp	Inzidente Dialyse <sup>1</sup>	C-reaktives Protein zu Baseline $\leq / > 0,6$ mg/dl	TSAT zu Baseline $< / \geq 30$ % <sup>2</sup>	TSAT zu Baseline $< / \geq 35$ % <sup>2</sup>	Ferritin zu Baseline $< / \geq 418$ ng/ml <sup>3</sup>	Ferritin zu Baseline $< / \geq 754$ ng/ml <sup>3</sup>	ESA-Dosierung bei Baseline	Vorherige ESA-Behandlung <sup>4</sup>
<b>Morbidität</b>										
<i>Anteil der Patienten, die zwischen Baseline und Woche 52 keine Erythrozytentransfusion erhalten haben</i>										
○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	n.d.
<b>Sicherheit – Allgemeine Sicherheit</b>										
<i>UE (Gesamtrate)</i>										
○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	n.d.
<i>UE auf Ebene der SOC und PT</i>										
○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	n.d.
<i>Schwere UE (Gesamtrate)</i>										
○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	n.d.
<i>Schwere UE auf Ebene der SOC und PT</i>										
○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	n.d.
<i>SUE (Gesamtrate)</i>										
○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	n.d.
<i>SUE auf Ebene der SOC und PT</i>										
○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	n.d.
<i>Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE</i>										
○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	n.d.
<b>Sicherheit – UE von besonderem Interesse</b>										
<i>Überempfindlichkeit</i>										
<i>Überempfindlichkeit: unabhängig vom Schweregrad</i>										
○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	n.d.
<i>Überempfindlichkeit: schwere UE</i>										
○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	n.d.
<i>Überempfindlichkeit: SUE</i>										
○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	n.d.
<i>Hyperkaliämie</i>										
<i>Hyperkaliämie: unabhängig vom Schweregrad</i>										
○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	n.d.

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

Meta-Analyse – Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen – Teil 2										
Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung	Bluthochdruck	Dialysetyp	Inzidente Dialyse <sup>1</sup>	C-reaktives Protein zu Baseline $\leq / > 0,6$ mg/dl	TSAT zu Baseline $< / \geq 30$ % <sup>2</sup>	TSAT zu Baseline $< / \geq 35$ % <sup>2</sup>	Ferritin zu Baseline $< / \geq 418$ ng/ml <sup>3</sup>	Ferritin zu Baseline $< / \geq 754$ ng/ml <sup>3</sup>	ESA-Dosierung bei Baseline	Vorherige ESA-Behandlung <sup>4</sup>
<i>Hyperkaliämie: schwere UE</i>										
○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	n.d.
<i>Hyperkaliämie: SUE</i>										
○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	n.d.
<i>Verschlechterung der Hypertonie</i>										
<i>Verschlechterung der Hypertonie: unabhängig vom Schweregrad</i>										
○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	n.d.
<i>Verschlechterung der Hypertonie: schwere UE</i>										
○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	n.d.
<i>Verschlechterung der Hypertonie: SUE</i>										
○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	n.d.
<i>Lebertoxizität</i>										
<i>Lebertoxizität: unabhängig vom Schweregrad</i>										
○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	n.d.
<i>Lebertoxizität: schwere UE</i>										
○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	n.d.
<i>Lebertoxizität: SUE</i>										
○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	n.d.
<i>Pulmonale Hypertonie</i>										
<i>Pulmonale Hypertonie: unabhängig vom Schweregrad</i>										
○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	n.d.
<i>Pulmonale Hypertonie: schwere UE</i>										
○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	n.d.
<i>Pulmonale Hypertonie: SUE</i>										
○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	n.d.
<i>Herzklappenerkrankung</i>										
<i>Herzklappenerkrankung: unabhängig vom Schweregrad</i>										
○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	n.d.



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

Meta-Analyse – Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen – Teil 2										
Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung	Bluthochdruck	Dialysetyp	Inzidente Dialyse <sup>1</sup>	C-reaktives Protein zu Baseline $\leq / > 0,6$ mg/dl	TSAT zu Baseline $< / \geq 30$ % <sup>2</sup>	TSAT zu Baseline $< / \geq 35$ % <sup>2</sup>	Ferritin zu Baseline $< / \geq 418$ ng/ml <sup>3</sup>	Ferritin zu Baseline $< / \geq 754$ ng/ml <sup>3</sup>	ESA-Dosierung bei Baseline	Vorherige ESA-Behandlung <sup>4</sup>
<i>Herzklappenerkrankung: schwere UE</i>										
○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	n.d.
<i>Herzklappenerkrankung: SUE</i>										
○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	n.d.
<i>Erkrankung der Nebenniere</i>										
<i>Erkrankung der Nebenniere: unabhängig vom Schweregrad</i>										
○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	n.d.
<i>Erkrankung der Nebenniere: schwere UE</i>										
○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	n.d.
<i>Erkrankung der Nebenniere: SUE</i>										
○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	n.d.
<i>Malignität</i>										
<i>Malignität: unabhängig vom Schweregrad</i>										
○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	n.d.
<i>Malignität: schwere UE</i>										
○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	n.d.
<i>Malignität: SUE</i>										
○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	n.d.
<i>Kongestives Herzversagen</i>										
<i>Kongestives Herzversagen: unabhängig vom Schweregrad</i>										
○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	n.d.
<i>Kongestives Herzversagen: schwere UE</i>										
○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	n.d.
<i>Kongestives Herzversagen: SUE</i>										
○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	n.d.
<i>Netzhautbezogene UE</i>										
<i>Netzhautbezogene UE: unabhängig vom Schweregrad</i>										
○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	n.d.

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

<b>Meta-Analyse – Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen – Teil 2</b>										
<b>Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung</b>	<b>Bluthochdruck</b>	<b>Dialysetyp</b>	<b>Inzidente Dialyse<sup>1</sup></b>	<b>C-reaktives Protein zu Baseline ≤ / &gt; 0,6 mg/dl</b>	<b>TSAT zu Baseline &lt; / ≥ 30 %<sup>2</sup></b>	<b>TSAT zu Baseline &lt; / ≥ 35 %<sup>2</sup></b>	<b>Ferritin zu Baseline &lt; / ≥ 418 ng/ml<sup>3</sup></b>	<b>Ferritin zu Baseline &lt; / ≥ 754 ng/ml<sup>3</sup></b>	<b>ESA-Dosierung bei Baseline</b>	<b>Vorherige ESA-Behandlung<sup>4</sup></b>
<i>Netzhautbezogene UE: schwere UE</i>										
○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	n.d.
<i>Netzhautbezogene UE: SUE</i>										
○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	n.d.
<b>Sicherheit - Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)</b>										
<i>Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis definiert als Tod jeglicher Ursache, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall</i>										
●	○	●	n.d.	●	●	●	●	●	●	n.d.
<i>Zeit bis zum kardiovaskulären Tod, nicht-tödlichen Myokardinfarkt oder nicht-tödlichen Schlaganfall</i>										
●	○	●	n.d.	●	●	●	●	●	●	n.d.
<i>Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz</i>										
●	○	●	n.d.	●	●	●	●	●	●	n.d.
<i>Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis</i>										
●	○	●	n.d.	●	●	●	●	●	●	n.d.
<i>Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen</i>										
●	○	●	n.d.	●	●	●	●	●	●	n.d.
<i>Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis</i>										
●	○	●	n.d.	●	●	●	●	●	●	n.d.
<i>Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen</i>										
●	○	●	n.d.	●	●	●	●	●	●	n.d.
<i>Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Myokardinfarkt</i>										
○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	n.d.
<i>Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Schlaganfall</i>										
○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	n.d.
<i>Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz</i>										
○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	n.d.
<i>Zeit bis zum Eintreten eines thromboembolischen Ereignisses</i>										
○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	n.d.

Meta-Analyse – Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen – Teil 2										
Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung	Bluthochdruck	Dialysetyp	Inzidente Dialyse <sup>1</sup>	C-reaktives Protein zu Baseline $\leq / > 0,6$ mg/dl	TSAT zu Baseline $< / \geq 30$ % <sup>2</sup>	TSAT zu Baseline $< / \geq 35$ % <sup>2</sup>	Ferritin zu Baseline $< / \geq 418$ ng/ml <sup>3</sup>	Ferritin zu Baseline $< / \geq 754$ ng/ml <sup>3</sup>	ESA-Dosierung bei Baseline	Vorherige ESA-Behandlung <sup>4</sup>
Zeit bis zur ersten arteriellen Thrombose										
○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	n.d.
Zeit bis zur ersten tiefen Venenthrombose										
○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	n.d.
Zeit bis zur ersten Lungenembolie										
○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	n.d.
Zeit bis zur ersten Gefäßzugangsthrumbose										
○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	n.d.
<p>●: <i>A priori</i> geplante Subgruppenanalyse. ○: <i>Post hoc</i> durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. An dieser Stelle erfolgt noch keine Berücksichtigung der Patienten- bzw. Ereigniszahl in den resultierenden Subgruppen.</p> <p>1) Subgruppenanalysen zum Merkmal „Inzidente Dialyse“ wurden ausschließlich für die Studie CI-0017 durchgeführt, da in der Studie CI-0016 eine inzidente Dialyse bereits ein Einschlusskriterium darstellte. Folglich wurden für das Merkmal keine Subgruppenanalysen im Rahmen der meta-analytischen Zusammenfassung durchgeführt.</p> <p>2) 30 % TSAT entspricht dem Median zu Baseline in der Studie CI-0016, 35 % TSAT entspricht dem Median zu Baseline in der Studie CI-0017. Im Rahmen der meta-analytischen Zusammenfassung wurden Subgruppenanalysen im Hinblick auf beide Merkmale (TSAT zu Baseline <math>&lt; / \geq 30</math> % und TSAT zu Baseline <math>&lt; / \geq 35</math> %) durchgeführt.</p> <p>3) 418 ng/ml Ferritin entspricht dem Median zu Baseline in der Studie CI-0016, 754 ng/ml Ferritin entspricht dem Median zu Baseline in der Studie CI-0017. Im Rahmen der meta-analytischen Zusammenfassung wurden Subgruppenanalysen im Hinblick auf beide Merkmale (Ferritin zu Baseline <math>&lt; / \geq 418</math> ng/ml und Ferritin zu Baseline <math>&lt; / \geq 754</math> ng/ml) durchgeführt.</p> <p>4) Subgruppenanalysen zum Merkmal „Vorherige ESA-Behandlung“ wurden ausschließlich für die Studie CI-0016 durchgeführt, da in der Studie CI-0017 eine bestehende ESA-Therapie bereits ein Einschlusskriterium darstellte. Folglich wurden für das Merkmal keine Subgruppenanalysen im Rahmen der meta-analytischen Zusammenfassung durchgeführt.</p>										

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-149 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Interaktionsterme.

Tabelle 4-149: Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie CI-0016

CI-0016 – Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen – Teil 1									
Alter	Geschlecht	Region	Abstammung	Ethnizität	Hb-Wert zu Baseline < / ≥ 9,5 g/dl <sup>1</sup>	Hb-Wert zu Baseline < / ≥ 10,0 g/dl <sup>2</sup>	Ziel-Hb-Wert	NYHA- Herzinsuffizienzklasse	Diabetes mellitus
<b>Mortalität</b>									
<i>Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache</i>									
0,9701	0,8239	0,4748	0,7263	0,7988	<b>0,0347</b>	n.d.	0,4524	0,8468	0,7204
<i>Zeit bis zum kardiovaskulären Tod</i>									
0,3728	0,5376	0,5549	0,3933	0,6431	0,9081	n.d.	0,7027	0,6559	0,5115
<b>Morbidität</b>									
<i>Anteil der Patienten, die zwischen Baseline und Woche 52 keine Erythrozytentransfusion erhalten haben</i>									
0,4024	0,1223	0,9932	<b>0,0183</b>	0,3876	0,0660	n.d.	0,9886	0,5167	0,9023
<b>Sicherheit – Allgemeine Sicherheit</b>									
<i>UE (Gesamtrate)</i>									
0,9947	0,6959	0,3019	0,6607	0,2902	0,8653	n.d.	0,2347	0,7401	0,0665
<i>UE auf Ebene der SOC und PT</i>									
<i>PT: Obstipation (innerhalb des SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts)</i>									
0,7147	n.d.	0,4170	n.d.	0,3515	n.d.	n.d.	0,4818	0,1812	0,6232
<i>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>									
0,1842	0,7564	0,8990	0,8340	<b>0,0177</b>	0,5275	n.d.	0,9342	0,8899	0,2006
<i>PT: Pruritus (innerhalb des SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes)</i>									
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,7848	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>Schwere UE (Gesamtrate)</i>									
0,7569	0,5258	0,7982	0,1153	0,1297	0,0862	n.d.	0,4494	0,6056	0,8812
<i>Schwere UE auf Ebene der SOC und PT</i>									
Nicht zutreffend. In der Studie CI-0016 zeigen sich keine signifikanten Behandlungsunterschiede bei schweren UE auf Ebene der SOC und PT.									
<i>SUE (Gesamtrate)</i>									
0,8241	0,4043	0,6868	0,8526	0,1640	0,3262	n.d.	0,5022	0,7942	0,9490
<i>SUE auf Ebene der SOC und PT</i>									
<i>PT: Überwässerung (innerhalb des SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen)</i>									
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,7597	n.d.

<b>CI-0016 – Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen – Teil 1</b>									
<b>Alter</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Region</b>	<b>Abstammung</b>	<b>Ethnizität</b>	<b>Hb-Wert zu Baseline &lt; / ≥ 9,5 g/dl<sup>1</sup></b>	<b>Hb-Wert zu Baseline &lt; / ≥ 10,0 g/dl<sup>2</sup></b>	<b>Ziel-Hb-Wert</b>	<b>NYHA- Herzinsuffizienzklasse</b>	<b>Diabetes mellitus</b>
<i>Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE</i>									
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<b>Sicherheit – UE von besonderem Interesse</b>									
<i>Überempfindlichkeit</i>									
<i>Überempfindlichkeit: unabhängig vom Schweregrad</i>									
0,2775	0,7430	0,4842	0,3531	0,4963	0,0541	n.d.	0,2756	0,5143	0,4480
<i>Überempfindlichkeit: schwere UE</i>									
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>Überempfindlichkeit: SUE</i>									
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>Hyperkaliämie</i>									
<i>Hyperkaliämie: unabhängig vom Schweregrad</i>									
0,1762	0,6316	0,6198	0,6723	n.d.	0,0848	n.d.	0,3791	0,6843	0,5954
<i>Hyperkaliämie: schwere UE</i>									
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>Hyperkaliämie: SUE</i>									
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>Verschlechterung der Hypertonie</i>									
<i>Verschlechterung der Hypertonie: unabhängig vom Schweregrad</i>									
0,6938	0,1756	0,8404	0,6584	0,4769	0,1997	n.d.	0,7530	0,2512	0,0881
<i>Verschlechterung der Hypertonie: schwere UE</i>									
n.d.	n.d.	0,3055	0,7696	n.d.	n.d.	n.d.	0,2676	0,5653	n.d.
<i>Verschlechterung der Hypertonie: SUE</i>									
0,5397	0,6971	0,3490	0,1472	0,6628	0,9798	n.d.	0,1893	n.d.	0,5953
<i>Lebertoxizität</i>									
<i>Lebertoxizität: unabhängig vom Schweregrad</i>									
0,4697	<b>0,0396</b>	0,5840	0,6881	0,3662	0,5615	n.d.	0,5338	0,4714	0,0677
<i>Lebertoxizität: schwere UE</i>									
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

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

<b>CI-0016 – Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen – Teil 1</b>									
<b>Alter</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Region</b>	<b>Absammung</b>	<b>Ethnizität</b>	<b>Hb-Wert zu Baseline &lt; / ≥ 9,5 g/dl<sup>1</sup></b>	<b>Hb-Wert zu Baseline &lt; / ≥ 10,0 g/dl<sup>2</sup></b>	<b>Ziel-Hb-Wert</b>	<b>NYHA- Herzinsuffizienzklasse</b>	<b>Diabetes mellitus</b>
<i>Lebertoxizität: SUE</i>									
n.d.	n.d.	n.d.	0,4473	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>Pulmonale Hypertonie</i>									
<i>Pulmonale Hypertonie: unabhängig vom Schweregrad</i>									
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>Pulmonale Hypertonie: schwere UE</i>									
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>Pulmonale Hypertonie: SUE</i>									
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>Herzklappenerkrankung</i>									
<i>Herzklappenerkrankung: unabhängig vom Schweregrad</i>									
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>Herzklappenerkrankung: schwere UE</i>									
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>Herzklappenerkrankung: SUE</i>									
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>Erkrankung der Nebenniere</i>									
<i>Erkrankung der Nebenniere: unabhängig vom Schweregrad</i>									
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>Erkrankung der Nebenniere: schwere UE</i>									
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>Erkrankung der Nebenniere: SUE</i>									
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>Malignität</i>									
<i>Malignität: unabhängig vom Schweregrad</i>									
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>Malignität: schwere UE</i>									
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>Malignität: SUE</i>									
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

<b>CI-0016 – Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen – Teil 1</b>									
<b>Alter</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Region</b>	<b>Abstammung</b>	<b>Ethnizität</b>	<b>Hb-Wert zu Baseline &lt; / ≥ 9,5 g/dl<sup>1</sup></b>	<b>Hb-Wert zu Baseline &lt; / ≥ 10,0 g/dl<sup>2</sup></b>	<b>Ziel-Hb-Wert</b>	<b>NYHA- Herzinsuffizienzklasse</b>	<b>Diabetes mellitus</b>
<i>Kongestives Herzversagen</i>									
<i>Kongestives Herzversagen: unabhängig vom Schweregrad</i>									
0,5868	0,4673	0,6413	0,7071	0,5656	0,3929	n.d.	0,8604	0,2041	0,5306
<i>Kongestives Herzversagen: schwere UE</i>									
0,4289	0,9704	n.d.	0,9001	0,7526	0,1734	n.d.	n.d.	0,3712	n.d.
<i>Kongestives Herzversagen: SUE</i>									
0,9235	0,7867	0,5778	0,7694	0,6895	0,1932	n.d.	0,4533	0,2632	0,6874
<i>Netzhautbezogene UE</i>									
<i>Netzhautbezogene UE: unabhängig vom Schweregrad</i>									
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>Netzhautbezogene UE: schwere UE</i>									
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>Netzhautbezogene UE: SUE</i>									
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<b>Sicherheit - Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)</b>									
<i>Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis definiert als Tod jeglicher Ursache, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall</i>									
0,7332	0,8191	0,5826	0,7115	0,7785	0,1281	n.d.	0,8609	0,9978	0,3343
<i>Zeit bis zum kardiovaskulären Tod, nicht-tödlichen Myokardinfarkt oder nicht-tödlichen Schlaganfall</i>									
0,2443	0,9663	0,2533	0,3910	0,3432	0,6488	n.d.	0,3197	0,6373	<b>0,0342</b>
<i>Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz</i>									
0,8720	0,9204	0,3825	0,6284	0,9380	0,3459	n.d.	0,5236	0,9141	0,1539
<i>Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis</i>									
0,7072	0,8699	0,4401	0,6024	0,7719	0,4382	n.d.	0,1801	0,5716	0,0805
<i>Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen</i>									
0,9098	0,8137	0,2915	0,7180	0,5134	0,3132	n.d.	0,4238	0,5433	0,1851
<i>Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis</i>									
0,8342	0,7407	0,6619	0,5893	0,6733	0,2119	n.d.	0,3725	0,5573	0,2290

CI-0016 – Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen – Teil 1									
Alter	Geschlecht	Region	Abstammung	Ethnizität	Hb-Wert zu Baseline </ ≥ 9,5 g/dl <sup>1</sup>	Hb-Wert zu Baseline </ ≥ 10,0 g/dl <sup>2</sup>	Ziel-Hb-Wert	NYHA- Herzinsuffizienzklasse	Diabetes mellitus
<i>Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen</i>									
0,7540	0,7006	0,4773	0,8293	0,3898	0,1089	n.d.	0,7471	0,6118	0,3904
<i>Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Myokardinfarkt</i>									
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Schlaganfall</i>									
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz</i>									
n.d.	0,5409	<b>0,0144</b>	0,7350	0,2692	n.d.	n.d.	0,2778	0,9716	0,2449
<i>Zeit bis zum Eintreten eines thromboembolischen Ereignisses</i>									
0,6085	0,3037	n.d.	0,6044	0,8083	0,4525	n.d.	0,1116	n.d.	0,4861
<i>Zeit bis zur ersten arteriellen Thrombose</i>									
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>Zeit bis zur ersten tiefen Venenthrombose</i>									
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>Zeit bis zur ersten Lungenembolie</i>									
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>Zeit bis zur ersten Gefäßzugangsthrombose</i>									
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,3045	0,9511	n.d.	0,2000	0,2491	n.d.
n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.									
1) Subgruppenanalysen zu „Hb-Wert zu Baseline </ ≥ 9,5 g/dl“ waren ausschließlich in der Studie CI-0016, nicht jedoch in der Studie CI-0017 präspezifiziert.									
2) Subgruppenanalysen zu „Hb-Wert zu Baseline </ ≥ 10,0 g/dl“ waren ausschließlich in der Studie CI-0017, nicht jedoch in der Studie CI-0016 präspezifiziert.									



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

CI-0016 – Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen – Teil 2										
Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung	Bluthochdruck	Dialysetyp	Inzidente Dialyse <sup>1</sup>	C-reaktives Protein zu Baseline $\leq / > 0,6$ mg/dl	TSAT zu Baseline $< / \geq 30$ % <sup>2</sup>	TSAT zu Baseline $< / \geq 35$ % <sup>3</sup>	Ferritin zu Baseline $< / \geq 418$ ng/ml <sup>4</sup>	Ferritin zu Baseline $< / \geq 754$ ng/ml <sup>5</sup>	ESA-Dosierung bei Baseline	Vorherige ESA-Behandlung <sup>6</sup>
<b>Mortalität</b>										
<i>Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache</i>										
0,9584	0,7144	0,6776	n.d.	<b>0,0484</b>	0,0820	n.d.	0,8156	n.d.	n.d.	0,4979
<i>Zeit bis zum kardiovaskulären Tod</i>										
0,3996	0,5026	0,8279	n.d.	<b>0,0085</b>	0,1326	n.d.	0,8868	n.d.	n.d.	0,9654
<b>Morbidität</b>										
<i>Anteil der Patienten, die zwischen Baseline und Woche 52 keine Erythrozytentransfusion erhalten haben</i>										
0,0899	0,2456	0,3539	n.d.	0,7980	0,2869	n.d.	0,7965	n.d.	n.d.	0,7628
<b>Sicherheit – Allgemeine Sicherheit</b>										
<i>UE (Gesamtrate)</i>										
0,6669	0,2486	0,9207	n.d.	0,9773	0,9399	n.d.	0,2729	n.d.	0,9078	0,1825
<i>UE auf Ebene der SOC und PT</i>										
<i>PT: Obstipation (innerhalb des SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts)</i>										
n.d.	0,7101	0,6350	n.d.	0,9716	0,9005	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>										
0,4891	0,8855	0,7628	n.d.	0,6185	0,2262	n.d.	0,7421	n.d.	0,8179	0,3263
<i>PT: Pruritus (innerhalb des SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes)</i>										
0,2034	<b>0,0490</b>	0,9668	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>Schwere UE (Gesamtrate)</i>										
0,9419	0,2922	0,7468	n.d.	0,5448	0,8908	n.d.	0,3394	n.d.	0,4574	0,2165
<i>Schwere UE auf Ebene der SOC und PT</i>										
Nicht zutreffend. In der Studie CI-0016 zeigen sich keine signifikanten Behandlungsunterschiede bei schweren UE auf Ebene der SOC und PT.										
<i>SUE (Gesamtrate)</i>										
0,5010	0,8640	0,2173	n.d.	0,1093	0,8050	n.d.	0,5446	n.d.	0,3492	0,9950
<i>SUE auf Ebene der SOC und PT</i>										
<i>PT: Überwässerung (innerhalb des SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen)</i>										
n.d.	0,9753	0,6785	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE</i>										
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

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

CI-0016 – Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen – Teil 2										
Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung	Bluthochdruck	Dialysetyp	Inzidente Dialyse <sup>1</sup>	C-reaktives Protein zu Baseline $\leq / > 0,6$ mg/dl	TSAT zu Baseline $< / \geq 30$ % <sup>2</sup>	TSAT zu Baseline $< / \geq 35$ % <sup>3</sup>	Ferritin zu Baseline $< / \geq 418$ ng/ml <sup>4</sup>	Ferritin zu Baseline $< / \geq 754$ ng/ml <sup>5</sup>	ESA-Dosierung bei Baseline	Vorherige ESA-Behandlung <sup>6</sup>
<b>Sicherheit – UE von besonderem Interesse</b>										
<i>Überempfindlichkeit</i>										
<i>Überempfindlichkeit: unabhängig vom Schweregrad</i>										
0,4755	0,4840	0,3370	n.d.	0,7022	0,1861	n.d.	0,3872	n.d.	n.d.	0,5796
<i>Überempfindlichkeit: schwere UE</i>										
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>Überempfindlichkeit: SUE</i>										
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>Hyperkaliämie</i>										
<i>Hyperkaliämie: unabhängig vom Schweregrad</i>										
0,3909	n.d.	0,5013	n.d.	n.d.	0,9432	n.d.	0,7065	n.d.	n.d.	n.d.
<i>Hyperkaliämie: schwere UE</i>										
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>Hyperkaliämie: SUE</i>										
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>Verschlechterung der Hypertonie</i>										
<i>Verschlechterung der Hypertonie: unabhängig vom Schweregrad</i>										
0,4871	0,7610	0,9448	n.d.	0,0529	0,1250	n.d.	0,7338	n.d.	0,1401	0,3721
<i>Verschlechterung der Hypertonie: schwere UE</i>										
n.d.	0,5434	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>Verschlechterung der Hypertonie: SUE</i>										
0,1831	0,4644	0,6973	n.d.	0,4532	n.d.	n.d.	0,2630	n.d.	n.d.	n.d.
<i>Lebertoxizität</i>										
<i>Lebertoxizität: unabhängig vom Schweregrad</i>										
0,5598	0,5007	0,4839	n.d.	0,9993	0,8067	n.d.	0,9035	n.d.	n.d.	n.d.
<i>Lebertoxizität: schwere UE</i>										
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>Lebertoxizität: SUE</i>										
n.d.	0,6623	0,4960	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

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

<b>CI-0016 – Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen – Teil 2</b>										
<b>Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung</b>	<b>Bluthochdruck</b>	<b>Dialysetyp</b>	<b>Inzidente Dialyse<sup>1</sup></b>	<b>C-reaktives Protein zu Baseline <math>\leq / &gt; 0,6</math> mg/dl</b>	<b>TSAT zu Baseline <math>&lt; / \geq 30</math> %<sup>2</sup></b>	<b>TSAT zu Baseline <math>&lt; / \geq 35</math> %<sup>3</sup></b>	<b>Ferritin zu Baseline <math>&lt; / \geq 418</math> ng/ml<sup>4</sup></b>	<b>Ferritin zu Baseline <math>&lt; / \geq 754</math> ng/ml<sup>5</sup></b>	<b>ESA-Dosierung bei Baseline</b>	<b>Vorherige ESA-Behandlung<sup>6</sup></b>
<i>Pulmonale Hypertonie</i>										
<i>Pulmonale Hypertonie: unabhängig vom Schweregrad</i>										
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>Pulmonale Hypertonie: schwere UE</i>										
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>Pulmonale Hypertonie: SUE</i>										
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>Herzklappenerkrankung</i>										
<i>Herzklappenerkrankung: unabhängig vom Schweregrad</i>										
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>Herzklappenerkrankung: schwere UE</i>										
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>Herzklappenerkrankung: SUE</i>										
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>Erkrankung der Nebenniere</i>										
<i>Erkrankung der Nebenniere: unabhängig vom Schweregrad</i>										
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>Erkrankung der Nebenniere: schwere UE</i>										
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>Erkrankung der Nebenniere: SUE</i>										
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>Malignität</i>										
<i>Malignität: unabhängig vom Schweregrad</i>										
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>Malignität: schwere UE</i>										
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>Malignität: SUE</i>										
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

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

CI-0016 – Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen – Teil 2										
Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung	Bluthochdruck	Dialysetyp	Inzidente Dialyse <sup>1</sup>	C-reaktives Protein zu Baseline $\leq / > 0,6$ mg/dl	TSAT zu Baseline $< / \geq 30$ % <sup>2</sup>	TSAT zu Baseline $< / \geq 35$ % <sup>3</sup>	Ferritin zu Baseline $< / \geq 418$ ng/ml <sup>4</sup>	Ferritin zu Baseline $< / \geq 754$ ng/ml <sup>5</sup>	ESA-Dosierung bei Baseline	Vorherige ESA-Behandlung <sup>6</sup>
<i>Kongestives Herzversagen</i>										
<i>Kongestives Herzversagen: unabhängig vom Schweregrad</i>										
0,3060	0,6860	0,6416	n.d.	0,4707	0,8672	n.d.	0,2797	n.d.	n.d.	0,5991
<i>Kongestives Herzversagen: schwere UE</i>										
0,6032	0,7987	0,5916	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,5634	n.d.	n.d.	n.d.
<i>Kongestives Herzversagen: SUE</i>										
0,5395	0,7993	0,5596	n.d.	0,4429	0,7153	n.d.	0,5523	n.d.	n.d.	0,6625
<i>Netzhautbezogene UE</i>										
<i>Netzhautbezogene UE: unabhängig vom Schweregrad</i>										
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>Netzhautbezogene UE: schwere UE</i>										
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>Netzhautbezogene UE: SUE</i>										
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<b>Sicherheit - Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)</b>										
<i>Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis definiert als Tod jeglicher Ursache, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall</i>										
0,9617	0,3163	0,9452	n.d.	0,0569	0,1078	n.d.	0,8922	n.d.	n.d.	0,9364
<i>Zeit bis zum kardiovaskulären Tod, nicht-tödlichen Myokardinfarkt oder nicht-tödlichen Schlaganfall</i>										
0,3093	0,2329	0,8502	n.d.	<b>0,0087</b>	0,1692	n.d.	0,9079	n.d.	n.d.	0,4667
<i>Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz</i>										
0,6235	0,2615	0,8873	n.d.	<b>0,0358</b>	0,3881	n.d.	0,8952	n.d.	0,4434	0,3240
<i>Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis</i>										
0,7705	0,3544	0,6881	n.d.	0,0581	0,7971	n.d.	0,6681	n.d.	0,4278	0,5443
<i>Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen</i>										
0,5120	0,3086	0,9921	n.d.	<b>0,0273</b>	0,3289	n.d.	0,8499	n.d.	0,5137	0,3120
<i>Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis</i>										
0,8711	0,3859	0,6131	n.d.	0,0691	0,4641	n.d.	0,7645	n.d.	0,2207	0,8916

CI-0016 – Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen – Teil 2										
Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung	Bluthochdruck	Dialysetyp	Inzidente Dialyse <sup>1</sup>	C-reaktives Protein zu Baseline $\leq / > 0,6$ mg/dl	TSAT zu Baseline $< / \geq 30$ % <sup>2</sup>	TSAT zu Baseline $< / \geq 35$ % <sup>3</sup>	Ferritin zu Baseline $< / \geq 418$ ng/ml <sup>4</sup>	Ferritin zu Baseline $< / \geq 754$ ng/ml <sup>5</sup>	ESA-Dosierung bei Baseline	Vorherige ESA-Behandlung <sup>6</sup>
<i>Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen</i>										
0,8454	0,3789	0,8065	n.d.	<b>0,0377</b>	0,0895	n.d.	0,9518	n.d.	0,2868	0,9451
<i>Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Myokardinfarkt</i>										
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Schlaganfall</i>										
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz</i>										
0,4169	n.d.	n.d.	n.d.	0,1356	0,7501	n.d.	0,9121	n.d.	n.d.	0,5660
<i>Zeit bis zum Eintreten eines thromboembolischen Ereignisses</i>										
0,7660	<b>0,0070</b>	n.d.	n.d.	0,4905	0,0573	n.d.	0,9022	n.d.	n.d.	0,6252
<i>Zeit bis zur ersten arteriellen Thrombose</i>										
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>Zeit bis zur ersten tiefen Venenthrombose</i>										
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>Zeit bis zur ersten Lungenembolie</i>										
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>Zeit bis zur ersten Gefäßzugangsthrombose</i>										
0,6388	<b>0,0196</b>	n.d.	n.d.	0,7043	0,0669	n.d.	0,7780	n.d.	n.d.	n.d.
n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.										
1) Subgruppenanalysen zum Merkmal „Inzidente Dialyse“ wurden ausschließlich für die Studie CI-0017 durchgeführt, da in der Studie CI-0016 eine inzidente Dialyse bereits ein Einschlusskriterium darstellte.										
2) Subgruppenanalysen zum Merkmal „TSAT zu Baseline $< / \geq 30$ %“ wurden ausschließlich für die Studie CI-0016 durchgeführt, da dies dem Median der TSAT zu Baseline in der Studie CI-0016 entspricht.										
3) Subgruppenanalysen zum Merkmal „TSAT zu Baseline $< / \geq 35$ %“ wurden ausschließlich für die Studie CI-0017 durchgeführt, da dies dem Median der TSAT zu Baseline in der Studie CI-0017 entspricht.										
4) Subgruppenanalysen zum Merkmal „Ferritin zu Baseline $< / \geq 418$ ng/ml“ wurden ausschließlich für die Studie CI-0016 durchgeführt, da dies dem Median des Ferritins zu Baseline in der Studie CI-0016 entspricht.										
5) Subgruppenanalysen zum Merkmal „Ferritin zu Baseline $< / \geq 754$ ng/ml“ wurden ausschließlich für die Studie CI-0017 durchgeführt, da dies dem Median des Ferritins zu Baseline in der Studie CI-0017 entspricht.										
6) Subgruppenanalysen zum Merkmal „Vorherige ESA-Behandlung“ wurden ausschließlich für die Studie CI-0016 durchgeführt, da in der Studie CI-0017 eine bestehende ESA-Therapie bereits ein Einschlusskriterium darstellte.										

Tabelle 4-150: Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie CI-0017

<b>CI-0017 – Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen – Teil 1</b>									
<b>Alter</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Region</b>	<b>Abstammung</b>	<b>Ethnizität</b>	<b>Hb-Wert zu Baseline &lt;/ ≥ 9,5 g/dl<sup>1</sup></b>	<b>Hb-Wert zu Baseline &lt;/ ≥ 10,0 g/dl<sup>2</sup></b>	<b>Ziel-Hb-Wert</b>	<b>NYHA- Herzinsuffizienzklasse</b>	<b>Diabetes mellitus</b>
<b>Mortalität</b>									
<i>Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache</i>									
0,4192	0,1606	0,8683	0,2631	0,9110	n.d.	0,6982	0,5619	0,3070	0,7951
<i>Zeit bis zum kardiovaskulären Tod</i>									
0,5593	0,1617	0,5699	0,1039	0,6340	n.d.	0,6030	0,9230	0,0932	0,8747
<b>Morbidität</b>									
<i>Anteil der Patienten, die zwischen Baseline und Woche 52 keine Erythrozytentransfusion erhalten haben</i>									
0,4533	0,8251	0,5617	0,0502	0,4115	n.d.	0,3451	0,3790	0,8918	0,8218
<b>Sicherheit – Allgemeine Sicherheit</b>									
<i>UE (Gesamtrate)</i>									
0,6920	0,1631	0,9488	0,0603	0,2191	n.d.	0,3167	0,9945	0,3817	0,3129
<i>UE auf Ebene der SOC und PT</i>									
<i>SOC: Herzerkrankungen</i>									
0,7457	0,0596	0,7816	0,787	0,8792	n.d.	0,8799	0,8673	<b>0,0455</b>	0,5418
<i>PT: Vorhofflimmern (innerhalb des SOC: Herzerkrankungen)</i>									
0,3589	0,3493	0,5648	0,4375	0,4574	n.d.	0,2108	0,4527	0,7906	0,5911
<i>SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</i>									
0,2200	0,3767	0,7919	0,2817	0,7791	n.d.	0,9115	0,7135	0,4400	0,6547
<i>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>									
0,1803	0,2788	0,7677	0,4715	0,5309	n.d.	0,2002	0,5912	0,4599	0,1610
<i>PT: Diarrhoe (innerhalb des SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts)</i>									
0,2260	0,4547	0,6399	0,5588	0,5161	n.d.	0,9540	0,4547	0,5053	0,1566
<i>PT: Dyspepsie (innerhalb des SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts)</i>									
0,9095	0,3566	0,8951	0,0981	0,6007	n.d.	0,4299	0,7822	0,7827	0,8128
<i>PT: Zahnschmerzen (innerhalb des SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts)</i>									
0,8389	0,4601	0,4259	0,7977	0,2927	n.d.	0,4323	0,6671	0,3234	0,4714
<i>PT: Asthenie (innerhalb des SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort)</i>									
0,0982	0,3789	0,3858	0,2579	0,3223	n.d.	0,7150	0,5328	0,9741	<b>0,0049</b>

CI-0017 – Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen – Teil 1									
Alter	Geschlecht	Region	Abstammung	Ethnizität	Hb-Wert zu Baseline < / $\geq$ 9,5 g/dl <sup>1</sup>	Hb-Wert zu Baseline < / $\geq$ 10,0 g/dl <sup>2</sup>	Ziel-Hb-Wert	NYHA- Herzinsuffizienzklasse	Diabetes mellitus
<i>PT: Bronchitis (innerhalb des SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen)</i>									
0,2613	0,1444	0,9329	0,4106	0,6864	n.d.	0,1320	0,8831	0,4605	0,5933
<i>PT: Sinusitis (innerhalb des SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen)</i>									
0,3688	0,5347	0,8695	0,7091	0,5288	n.d.	0,0717	0,7204	0,6679	0,7726
<i>PT: Thrombosierung einer arteriovenösen Fistel (innerhalb des SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen)</i>									
<b>0,0429</b>	0,4612	0,6146	0,0819	0,2687	n.d.	0,4416	0,8786	0,5222	0,0597
<i>PT: Hyperphosphatämie (innerhalb des SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen)</i>									
0,8516	0,5797	0,4082	0,1334	0,0501	n.d.	0,9930	0,2086	0,2288	0,1556
<i>PT: Gemütszustand verändert (innerhalb des SOC: Psychiatrische Erkrankungen)</i>									
0,3322	0,7778	n.d.	0,7417	0,2329	n.d.	<b>0,0145</b>	n.d.	0,5966	0,4264
<i>SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>									
<b>0,0484</b>	0,3637	0,4378	<b>0,0334</b>	0,5780	n.d.	0,5406	0,3311	0,2568	0,4465
<i>PT: Husten mit Auswurf (innerhalb des SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums)</i>									
0,7297	0,1040	0,1434	0,9992	0,4397	n.d.	0,1878	0,6312	0,8900	0,3003
<i>PT: Hypertonie (innerhalb des SOC: Gefäßerkrankungen)</i>									
0,5475	0,5304	0,9999	0,2173	0,5926	n.d.	0,1514	0,9431	0,4676	0,5335
<i>Schwere UE (Gesamtrate)</i>									
0,5610	0,2014	0,1513	0,3969	0,3813	n.d.	0,4235	0,0882	0,3846	0,2366
<i>Schwere UE auf Ebene der SOC und PT</i>									
<i>SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</i>									
0,5528	0,6652	0,7549	0,4799	0,7171	n.d.	0,6396	0,8399	0,2328	0,4209
<i>SOC: Psychiatrische Erkrankungen</i>									
0,4004	0,4923	0,8994	0,7343	0,8943	n.d.	0,1339	0,9280	0,7163	0,4547
<i>SUE (Gesamtrate)</i>									
0,2574	0,3345	0,4783	<b>0,0014</b>	0,4702	n.d.	0,8779	0,2858	0,1801	0,4070
<i>SUE auf Ebene der SOC und PT</i>									
<i>SOC: Herzerkrankungen</i>									
0,5417	0,1059	0,8836	0,3129	0,9999	n.d.	0,5324	0,7411	<b>0,0235</b>	0,9741

CI-0017 – Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen – Teil 1									
Alter	Geschlecht	Region	Absammung	Ethnizität	Hb-Wert zu Baseline < / ≥ 9,5 g/dl <sup>1</sup>	Hb-Wert zu Baseline < / ≥ 10,0 g/dl <sup>2</sup>	Ziel-Hb-Wert	NYHA- Herzinsuffizienzklasse	Diabetes mellitus
<i>SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</i>									
0,8214	0,6725	0,6526	0,8510	0,8222	n.d.	0,5902	0,5092	0,3556	0,8725
<i>PT: Harnwegsinfektion (innerhalb des SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen)</i>									
0,8417	0,1995	0,3182	0,2847	0,4099	n.d.	0,6348	0,2779	0,2951	0,6803
<i>SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>									
0,7553	<b>0,0344</b>	0,2457	0,6910	0,2455	n.d.	0,8403	0,9260	0,5978	0,4864
<i>Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE</i>									
0,7656	0,4022	0,7816	0,5808	0,1304	n.d.	0,3880	0,3757	0,2451	0,7050
<b>Sicherheit – UE von besonderem Interesse</b>									
<i>Überempfindlichkeit</i>									
<i>Überempfindlichkeit: unabhängig vom Schweregrad</i>									
0,3701	0,5124	0,9511	0,4878	0,4683	n.d.	0,0847	0,8222	0,9849	0,3692
<i>Überempfindlichkeit: schwere UE</i>									
0,3597	0,4250	0,3568	0,5401	0,8798	n.d.	0,8757	0,7427	0,7519	0,0884
<i>Überempfindlichkeit: SUE</i>									
0,0673	0,7443	0,2959	0,6423	0,9903	n.d.	0,4248	0,1485	0,5894	0,1787
<i>Hyperkaliämie</i>									
<i>Hyperkaliämie: unabhängig vom Schweregrad</i>									
0,7106	0,3917	0,5631	0,6085	0,4323	n.d.	0,9500	0,9136	0,3029	0,9881
<i>Hyperkaliämie: schwere UE</i>									
0,5832	0,5592	0,5487	0,9625	0,9242	n.d.	0,1081	0,4321	0,2270	0,5685
<i>Hyperkaliämie: SUE</i>									
0,4532	0,4763	0,5421	0,9243	0,3872	n.d.	0,8409	0,2918	0,7208	0,9355
<i>Verschlechterung der Hypertonie</i>									
<i>Verschlechterung der Hypertonie: unabhängig vom Schweregrad</i>									
0,9970	0,6230	0,6078	0,0981	0,4551	n.d.	0,3516	0,7177	0,6066	0,5839
<i>Verschlechterung der Hypertonie: schwere UE</i>									
0,7192	0,1012	0,9301	0,4642	0,5349	n.d.	0,0576	0,9893	0,5095	0,5437
<i>Verschlechterung der Hypertonie: SUE</i>									
0,6440	0,6694	0,6500	0,0647	0,2732	n.d.	<b>0,0341</b>	0,8510	0,4100	0,9329



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

CI-0017 – Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen – Teil 1									
Alter	Geschlecht	Region	Absammung	Ethnizität	Hb-Wert zu Baseline < / $\geq$ 9,5 g/dl <sup>1</sup>	Hb-Wert zu Baseline < / $\geq$ 10,0 g/dl <sup>2</sup>	Ziel-Hb-Wert	NYHA- Herzinsuffizienzklasse	Diabetes mellitus
<i>Lebertoxizität</i>									
<i>Lebertoxizität: unabhängig vom Schweregrad</i>									
0,5064	0,1609	0,9582	0,6400	0,5770	n.d.	0,1677	0,7749	0,2052	0,3284
<i>Lebertoxizität: schwere UE</i>									
0,0513	<b>0,0092</b>	0,9944	0,7287	0,1804	n.d.	<b>0,0470</b>	0,9562	0,5165	0,6717
<i>Lebertoxizität: SUE</i>									
<b>0,0331</b>	0,5330	0,6814	0,5841	0,4751	n.d.	<b>0,0393</b>	0,8381	0,1087	0,5315
<i>Pulmonale Hypertonie</i>									
<i>Pulmonale Hypertonie: unabhängig vom Schweregrad</i>									
0,5364	0,3295	0,4750	0,4276	0,9598	n.d.	0,4101	0,6067	0,6222	0,6693
<i>Pulmonale Hypertonie: schwere UE</i>									
0,0691	0,4593	0,8730	0,3500	0,6651	n.d.	0,2942	0,4822	0,4832	0,4736
<i>Pulmonale Hypertonie: SUE</i>									
0,7890	0,4881	0,7343	0,4192	0,9646	n.d.	0,7145	0,3648	0,2364	0,9567
<i>Herzklappenerkrankung</i>									
<i>Herzklappenerkrankung: unabhängig vom Schweregrad</i>									
0,1709	0,8056	0,5286	0,8463	<b>0,0206</b>	n.d.	0,2398	0,7377	0,5754	0,9226
<i>Herzklappenerkrankung: schwere UE</i>									
0,2467	0,5747	0,9642	0,0648	0,0722	n.d.	<b>0,0499</b>	0,7630	0,1482	0,0933
<i>Herzklappenerkrankung: SUE</i>									
0,2155	0,8724	0,5248	n.d.	0,2193	n.d.	0,1089	0,4792	0,7042	0,4751
<i>Erkrankung der Nebenniere</i>									
<i>Erkrankung der Nebenniere: unabhängig vom Schweregrad</i>									
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>Erkrankung der Nebenniere: schwere UE</i>									
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>Erkrankung der Nebenniere: SUE</i>									
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

<b>CI-0017 – Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen – Teil 1</b>									
<b>Alter</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Region</b>	<b>Absammung</b>	<b>Ethnizität</b>	<b>Hb-Wert zu Baseline &lt; / ≥ 9,5 g/dl<sup>1</sup></b>	<b>Hb-Wert zu Baseline &lt; / ≥ 10,0 g/dl<sup>2</sup></b>	<b>Ziel-Hb-Wert</b>	<b>NYHA- Herzinsuffizienzklasse</b>	<b>Diabetes mellitus</b>
<i>Malignität</i>									
<i>Malignität: unabhängig vom Schweregrad</i>									
0,4930	0,5724	0,6002	0,6814	0,9956	n.d.	0,5804	0,5547	0,4306	0,5848
<i>Malignität: schwere UE</i>									
0,4476	0,5844	0,5197	0,5896	0,8257	n.d.	0,9659	0,8033	0,2006	0,3790
<i>Malignität: SUE</i>									
0,8991	0,9859	0,5498	0,9015	0,8786	n.d.	0,2648	0,6394	0,3525	0,9437
<i>Kongestives Herzversagen</i>									
<i>Kongestives Herzversagen: unabhängig vom Schweregrad</i>									
0,9999	0,7007	0,2220	0,9558	0,3890	n.d.	0,9697	0,2442	0,0745	0,2098
<i>Kongestives Herzversagen: schwere UE</i>									
0,1561	0,3612	0,2196	0,7684	0,5801	n.d.	0,7109	0,4061	0,1369	0,9929
<i>Kongestives Herzversagen: SUE</i>									
0,7458	0,7128	0,1231	0,8799	0,5337	n.d.	0,7655	0,3111	0,1439	0,2999
<i>Netzhautbezogene UE</i>									
<i>Netzhautbezogene UE: unabhängig vom Schweregrad</i>									
0,2059	0,3386	0,9569	0,3299	0,7957	n.d.	0,6796	0,9246	0,3089	0,8822
<i>Netzhautbezogene UE: schwere UE</i>									
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>Netzhautbezogene UE: SUE</i>									
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<b>Sicherheit - Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)</b>									
<i>Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis definiert als Tod jeglicher Ursache, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall</i>									
0,6147	0,2260	0,7353	0,0668	0,9453	n.d.	0,8843	0,4179	0,4862	0,4735
<i>Zeit bis zum kardiovaskulären Tod, nicht-tödlichen Myokardinfarkt oder nicht-tödlichen Schlaganfall</i>									
0,7214	0,1544	0,5683	<b>0,0091</b>	0,7064	n.d.	0,7158	0,8211	0,1867	0,5288
<i>Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz</i>									
0,8018	0,4469	0,8789	0,2757	0,9025	n.d.	0,5365	0,5733	0,5044	0,5154

CI-0017 – Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen – Teil 1									
Alter	Geschlecht	Region	Abstammung	Ethnizität	Hb-Wert zu Baseline < / $\geq$ 9,5 g/dl <sup>1</sup>	Hb-Wert zu Baseline < / $\geq$ 10,0 g/dl <sup>2</sup>	Ziel-Hb- Wert	NYHA- Herzinsuffizienzklasse	Diabetes mellitus
<i>Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis</i>									
0,7198	0,3429	0,2523	0,0532	0,7333	n.d.	0,5269	0,0998	0,9957	0,5657
<i>Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen</i>									
0,7876	0,2277	0,8446	0,2589	0,9856	n.d.	0,6834	0,5229	0,7419	0,8124
<i>Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis</i>									
0,6640	0,3305	0,1169	<b>0,0054</b>	0,6059	n.d.	0,3557	<b>0,0411</b>	0,7853	0,4943
<i>Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen</i>									
0,6110	0,1188	0,6861	<b>0,0438</b>	0,9807	n.d.	0,9981	0,3651	0,6935	0,7730
<i>Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Myokardinfarkt</i>									
0,7513	0,2640	0,1806	<b>0,0067</b>	0,4471	n.d.	0,8719	0,0959	0,3470	0,5764
<i>Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Schlaganfall</i>									
0,1850	0,8116	0,6352	<b>0,0067</b>	0,8211	n.d.	0,5054	0,7710	0,3435	0,5007
<i>Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz</i>									
0,3911	0,6444	0,3494	0,6522	0,3228	n.d.	0,5856	0,1819	0,3526	0,6604
<i>Zeit bis zum Eintreten eines thromboembolischen Ereignisses</i>									
0,6137	0,8586	0,0511	0,0887	0,6961	n.d.	0,1034	<b>0,0177</b>	0,0727	0,1685
<i>Zeit bis zur ersten arteriellen Thrombose</i>									
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>Zeit bis zur ersten tiefen Venenthrombose</i>									
0,3185	0,0520	0,9742	0,2608	0,3068	n.d.	0,6681	0,6903	0,8115	0,7585
<i>Zeit bis zur ersten Lungenembolie</i>									
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,9571	n.d.	n.d.	n.d.	0,5969	n.d.
<i>Zeit bis zur ersten Gefäßzugangsthrombose</i>									
0,4889	0,7105	<b>0,0280</b>	0,0997	0,6096	n.d.	0,2075	<b>0,0114</b>	0,1204	0,2221
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.									
1) Subgruppenanalysen zu „Hb-Wert zu Baseline < / $\geq$ 9,5 g/dl“ waren ausschließlich in der Studie CI-0016, nicht jedoch in der Studie CI-0017 präspezifiziert.									
2) Subgruppenanalysen zu „Hb-Wert zu Baseline < / $\geq$ 10,0 g/dl“ waren ausschließlich in der Studie CI-0017, nicht jedoch in der Studie CI-0016 präspezifiziert.									

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

CI-0017 – Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen – Teil 2										
Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung	Bluthochdruck	Dialysetyp	Inzidente Dialyse <sup>1</sup>	C-reaktives Protein zu Baseline $\leq / > 0,6$ mg/dl	TSAT zu Baseline $< / \geq 30$ % <sup>2</sup>	TSAT zu Baseline $< / \geq 35$ % <sup>3</sup>	Ferritin zu Baseline $< / \geq 418$ ng/ml <sup>4</sup>	Ferritin zu Baseline $< / \geq 754$ ng/ml <sup>5</sup>	ESA-Dosierung bei Baseline	Vorherige ESA-Behandlung <sup>7</sup>
<b>Mortalität</b>										
<i>Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache</i>										
0,3767	<b>0,0490</b>	0,6824	0,4102	0,8487	n.d.	0,3491	n.d.	0,7294	0,0892	n.d.
<i>Zeit bis zum kardiovaskulären Tod</i>										
0,1953	0,1902	0,4026	0,2288	0,1823	n.d.	0,7693	n.d.	0,9699	0,1764	n.d.
<b>Morbidität</b>										
<i>Anteil der Patienten, die zwischen Baseline und Woche 52 keine Erythrozytentransfusion erhalten haben</i>										
0,5121	0,9909	0,0554	0,4905	0,9162	n.d.	0,9642	n.d.	0,6099	0,5958	n.d.
<b>Sicherheit – Allgemeine Sicherheit</b>										
<i>UE (Gesamtrate)</i>										
0,5138	0,7052	<b>0,0253</b>	0,5205	0,1130	n.d.	0,6809	n.d.	0,8870	0,2243	n.d.
<i>UE auf Ebene der SOC und PT</i>										
<i>SOC: Herzerkrankungen</i>										
0,3750	0,2641	0,2893	0,2711	0,3726	n.d.	0,1473	n.d.	0,9176	0,4661	n.d.
<i>PT: Vorhofflimmern (innerhalb des SOC: Herzerkrankungen)</i>										
0,7999	0,7338	0,2646	n.d.	0,4182	n.d.	0,5034	n.d.	0,8142	0,5141	n.d.
<i>SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</i>										
0,6805	0,8657	0,9895	0,2343	0,6410	n.d.	0,2405	n.d.	<b>0,0301</b>	0,5495	n.d.
<i>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>										
0,9045	0,6631	<b>0,0296</b>	0,7234	0,3145	n.d.	0,2329	n.d.	0,4975	0,8507	n.d.
<i>PT: Diarrhoe (innerhalb des SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts)</i>										
0,8368	0,2662	0,1758	n.d.	0,5430	n.d.	0,3541	n.d.	0,6868	0,0990	n.d.
<i>PT: Dyspepsie (innerhalb des SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts)</i>										
0,3346	0,5345	0,6298	n.d.	0,4595	n.d.	0,8005	n.d.	<b>0,0309</b>	0,3257	n.d.
<i>PT: Zahnschmerzen (innerhalb des SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts)</i>										
<b>0,0305</b>	0,5745	0,8686	n.d.	0,6131	n.d.	0,4674	n.d.	0,9311	0,6364	n.d.
<i>PT: Asthenie (innerhalb des SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort)</i>										
0,1327	0,5383	0,4472	n.d.	0,6908	n.d.	0,2632	n.d.	0,9244	0,7323	n.d.

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

CI-0017 – Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen – Teil 2										
Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung	Bluthochdruck	Dialysetyp	Inzidente Dialyse <sup>1</sup>	C-reaktives Protein zu Baseline $\leq / > 0,6$ mg/dl	TSAT zu Baseline $< / \geq 30$ % <sup>2</sup>	TSAT zu Baseline $< / \geq 35$ % <sup>3</sup>	Ferritin zu Baseline $< / \geq 418$ ng/ml <sup>4</sup>	Ferritin zu Baseline $< / \geq 754$ ng/ml <sup>5</sup>	ESA-Dosierung bei Baseline	Vorherige ESA-Behandlung <sup>7</sup>
<i>PT: Bronchitis (innerhalb des SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen)</i>										
0,4276	0,5440	0,3849	n.d.	0,8343	n.d.	0,7303	n.d.	0,3791	0,8788	n.d.
<i>PT: Sinusitis (innerhalb des SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen)</i>										
0,5648	0,4773	0,3552	n.d.	0,9087	n.d.	0,8370	n.d.	0,8616	0,5577	n.d.
<i>PT: Thrombosierung einer arteriovenösen Fistel (innerhalb des SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen)</i>										
0,8931	0,3323	0,2489	n.d.	0,1416	n.d.	0,6610	n.d.	0,7327	0,8241	n.d.
<i>PT: Hyperphosphatämie (innerhalb des SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen)</i>										
0,2779	0,6200	0,1412	n.d.	0,5488	n.d.	0,9191	n.d.	0,4779	0,2542	n.d.
<i>PT: Gemütszustand verändert (innerhalb des SOC: Psychiatrische Erkrankungen)</i>										
<b>0,0106</b>	0,3126	0,3627	n.d.	0,5961	n.d.	<b>0,0256</b>	n.d.	0,9186	0,7218	n.d.
<i>SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>										
0,3899	0,7671	0,6549	0,1287	0,5653	n.d.	0,3210	n.d.	0,3410	0,9892	n.d.
<i>PT: Husten mit Auswurf (innerhalb des SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums)</i>										
0,8838	0,0725	0,4949	n.d.	0,5023	n.d.	0,3162	n.d.	0,6968	0,7326	n.d.
<i>PT: Hypertonie (innerhalb des SOC: Gefäßerkrankungen)</i>										
0,0830	0,3963	0,7942	n.d.	0,8685	n.d.	0,7948	n.d.	0,0689	0,9232	n.d.
<i>Schwere UE (Gesamtrate)</i>										
0,1554	0,2829	<b>0,0357</b>	0,6626	0,9140	n.d.	0,8038	n.d.	0,2990	0,7055	n.d.
<i>Schwere UE auf Ebene der SOC und PT</i>										
<i>SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</i>										
0,6611	0,3314	0,5972	0,4729	0,7489	n.d.	0,2008	n.d.	0,4891	0,6295	n.d.
<i>SOC: Psychiatrische Erkrankungen</i>										
0,3690	0,1566	0,6891	0,8849	0,3704	n.d.	0,3775	n.d.	0,6968	0,7282	n.d.
<i>SUE (Gesamtrate)</i>										
0,4165	0,3300	<b>0,0060</b>	0,6623	0,7936	n.d.	0,9774	n.d.	0,1062	0,8741	n.d.
<i>SUE auf Ebene der SOC und PT</i>										
<i>SOC: Herzerkrankungen</i>										
0,2060	0,2693	0,5608	0,2523	0,6482	n.d.	0,5546	n.d.	0,2397	0,8526	n.d.

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

CI-0017 – Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen – Teil 2										
Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung	Bluthochdruck	Dialysetyp	Inzidente Dialyse <sup>1</sup>	C-reaktives Protein zu Baseline $\leq / > 0,6$ mg/dl	TSAT zu Baseline $< / \geq 30$ % <sup>2</sup>	TSAT zu Baseline $< / \geq 35$ % <sup>3</sup>	Ferritin zu Baseline $< / \geq 418$ ng/ml <sup>4</sup>	Ferritin zu Baseline $< / \geq 754$ ng/ml <sup>5</sup>	ESA-Dosierung bei Baseline	Vorherige ESA-Behandlung <sup>7</sup>
<i>SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</i>										
0,3077	0,6322	0,6665	0,5523	0,5278	n.d.	0,6581	n.d.	<b>0,0371</b>	0,4331	n.d.
<i>PT: Harnwegsinfektion (innerhalb des SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen)</i>										
0,5577	0,3844	0,9069	n.d.	0,9278	n.d.	0,9001	n.d.	0,7825	0,7397	n.d.
<i>SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>										
0,8356	0,3085	0,9949	0,4635	<b>0,0253</b>	n.d.	0,9882	n.d.	0,6027	0,5792	n.d.
<i>Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE</i>										
0,9177	0,7092	<b>0,0245</b>	0,4205	0,0960	n.d.	0,1909	n.d.	0,7540	0,9840	n.d.
<b>Sicherheit – UE von besonderem Interesse</b>										
<i>Überempfindlichkeit</i>										
<i>Überempfindlichkeit: unabhängig vom Schweregrad</i>										
0,5895	0,9914	<b>0,0095</b>	0,1558	0,6584	n.d.	0,1464	n.d.	0,4877	0,6853	n.d.
<i>Überempfindlichkeit: schwere UE</i>										
0,8466	0,5736	0,6273	n.d.	0,2446	n.d.	0,1534	n.d.	0,5746	0,6180	n.d.
<i>Überempfindlichkeit: SUE</i>										
0,8650	0,6245	0,1530	n.d.	0,4027	n.d.	<b>0,0321</b>	n.d.	0,9211	0,7494	n.d.
<i>Hyperkaliämie</i>										
<i>Hyperkaliämie: unabhängig vom Schweregrad</i>										
0,9987	0,2714	<b>0,0393</b>	0,3525	0,9238	n.d.	0,1126	n.d.	0,8638	0,8163	n.d.
<i>Hyperkaliämie: schwere UE</i>										
0,3901	0,6986	0,2785	n.d.	0,1931	n.d.	0,3965	n.d.	0,5643	0,8396	n.d.
<i>Hyperkaliämie: SUE</i>										
0,3718	0,0752	0,0818	n.d.	0,4722	n.d.	0,2094	n.d.	0,3085	0,7040	n.d.
<i>Verschlechterung der Hypertonie</i>										
<i>Verschlechterung der Hypertonie: unabhängig vom Schweregrad</i>										
0,9108	0,0683	0,6431	0,7075	0,7828	n.d.	0,9713	n.d.	0,0977	0,7595	n.d.
<i>Verschlechterung der Hypertonie: schwere UE</i>										
0,8158	0,8650	0,4071	0,8782	0,5220	n.d.	0,8032	n.d.	0,2194	0,8643	n.d.

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

CI-0017 – Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen – Teil 2										
Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung	Bluthochdruck	Dialysetyp	Inzidente Dialyse <sup>1</sup>	C-reaktives Protein zu Baseline $\leq / > 0,6$ mg/dl	TSAT zu Baseline $< / \geq 30$ % <sup>2</sup>	TSAT zu Baseline $< / \geq 35$ % <sup>3</sup>	Ferritin zu Baseline $< / \geq 418$ ng/ml <sup>4</sup>	Ferritin zu Baseline $< / \geq 754$ ng/ml <sup>5</sup>	ESA-Dosierung bei Baseline	Vorherige ESA-Behandlung <sup>7</sup>
<i>Verschlechterung der Hypertonie: SUE</i>										
0,3507	0,2133	0,2781	0,1895	0,2459	n.d.	0,8670	n.d.	0,0749	0,8869	n.d.
<i>Lebertoxizität</i>										
<i>Lebertoxizität: unabhängig vom Schweregrad</i>										
0,5861	0,4242	0,5356	0,3083	0,6244	n.d.	0,2724	n.d.	0,1688	0,5185	n.d.
<i>Lebertoxizität: schwere UE</i>										
0,6106	0,5527	0,9309	0,7504	0,3973	n.d.	0,6204	n.d.	0,4731	0,8312	n.d.
<i>Lebertoxizität: SUE</i>										
0,2998	0,6218	0,7250	0,3495	0,3594	n.d.	0,4199	n.d.	0,0527	0,4762	n.d.
<i>Pulmonale Hypertonie</i>										
<i>Pulmonale Hypertonie: unabhängig vom Schweregrad</i>										
0,5178	0,4369	0,6650	0,5862	0,3654	n.d.	0,1779	n.d.	0,7800	0,7762	n.d.
<i>Pulmonale Hypertonie: schwere UE</i>										
0,5145	0,7729	n.d.	0,5756	<b>0,0315</b>	n.d.	0,4533	n.d.	0,4629	0,8396	n.d.
<i>Pulmonale Hypertonie: SUE</i>										
0,3092	0,7909	n.d.	n.d.	0,2715	n.d.	0,1799	n.d.	0,8174	0,6924	n.d.
<i>Herzklappenerkrankung</i>										
<i>Herzklappenerkrankung: unabhängig vom Schweregrad</i>										
0,1018	0,6155	0,3039	0,7043	0,1977	n.d.	<b>0,0161</b>	n.d.	0,5213	0,8579	n.d.
<i>Herzklappenerkrankung: schwere UE</i>										
0,6372	0,8410	0,5416	0,4196	0,4068	n.d.	0,5033	n.d.	0,4090	0,5588	n.d.
<i>Herzklappenerkrankung: SUE</i>										
0,6762	0,9089	0,4876	n.d.	0,8145	n.d.	0,4801	n.d.	0,8769	0,8216	n.d.
<i>Erkrankung der Nebenniere</i>										
<i>Erkrankung der Nebenniere: unabhängig vom Schweregrad</i>										
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>Erkrankung der Nebenniere: schwere UE</i>										
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

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

CI-0017 – Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen – Teil 2										
Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung	Bluthochdruck	Dialysetyp	Inzidente Dialyse <sup>1</sup>	C-reaktives Protein zu Baseline $\leq / > 0,6$ mg/dl	TSAT zu Baseline $< / \geq 30$ % <sup>2</sup>	TSAT zu Baseline $< / \geq 35$ % <sup>3</sup>	Ferritin zu Baseline $< / \geq 418$ ng/ml <sup>4</sup>	Ferritin zu Baseline $< / \geq 754$ ng/ml <sup>5</sup>	ESA-Dosierung bei Baseline	Vorherige ESA-Behandlung <sup>7</sup>
<i>Erkrankung der Nebenniere: SUE</i>										
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>Malignität</i>										
<i>Malignität: unabhängig vom Schweregrad</i>										
0,2790	0,7023	0,8087	0,6109	0,5113	n.d.	0,3750	n.d.	0,1606	0,7573	n.d.
<i>Malignität: schwere UE</i>										
0,7433	0,3034	0,6795	0,5104	0,7826	n.d.	0,1733	n.d.	0,6770	0,4331	n.d.
<i>Malignität: SUE</i>										
0,1195	0,4482	0,5673	0,6089	0,4120	n.d.	0,7697	n.d.	0,1287	0,3315	n.d.
<i>Kongestives Herzversagen</i>										
<i>Kongestives Herzversagen: unabhängig vom Schweregrad</i>										
0,2969	0,1506	0,5936	0,3917	0,4208	n.d.	0,2645	n.d.	<b>0,0383</b>	0,9906	n.d.
<i>Kongestives Herzversagen: schwere UE</i>										
0,4866	0,7531	0,1325	0,9275	0,9549	n.d.	0,2910	n.d.	<b>0,0030</b>	0,6977	n.d.
<i>Kongestives Herzversagen: SUE</i>										
0,1142	0,3303	0,2891	0,8235	0,5499	n.d.	0,6955	n.d.	<b>0,0056</b>	0,7651	n.d.
<i>Netzhautbezogene UE</i>										
<i>Netzhautbezogene UE: unabhängig vom Schweregrad</i>										
0,2538	0,5255	0,7956	0,1894	0,2599	n.d.	0,4760	n.d.	0,7259	0,2632	n.d.
<i>Netzhautbezogene UE: schwere UE</i>										
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>Netzhautbezogene UE: SUE</i>										
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<b>Sicherheit - Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)</b>										
<i>Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis definiert als Tod jeglicher Ursache, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall</i>										
0,7203	0,0789	0,7504	0,8092	0,9914	n.d.	0,1512	n.d.	0,7834	0,3589	n.d.
<i>Zeit bis zum kardiovaskulären Tod, nicht-tödlichen Myokardinfarkt oder nicht-tödlichen Schlaganfall</i>										
0,8212	0,1104	0,1340	0,5067	0,4914	n.d.	0,6422	n.d.	0,8893	0,4385	n.d.



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

CI-0017 – Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen – Teil 2										
Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung	Bluthochdruck	Dialysetyp	Inzidente Dialyse <sup>1</sup>	C-reaktives Protein zu Baseline $\leq / > 0,6$ mg/dl	TSAT zu Baseline $< / \geq 30$ % <sup>2</sup>	TSAT zu Baseline $< / \geq 35$ % <sup>3</sup>	Ferritin zu Baseline $< / \geq 418$ ng/ml <sup>4</sup>	Ferritin zu Baseline $< / \geq 754$ ng/ml <sup>5</sup>	ESA-Dosierung bei Baseline	Vorherige ESA-Behandlung <sup>7</sup>
<i>Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz</i>										
0,8478	0,0801	0,7053	0,7077	0,9462	n.d.	0,0781	n.d.	0,4027	0,3901	n.d.
<i>Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis</i>										
0,5628	0,1545	0,7476	0,3473	0,9721	n.d.	0,3063	n.d.	<b>0,0126</b>	0,2248	n.d.
<i>Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen</i>										
0,6938	0,1612	0,7418	0,7377	0,8663	n.d.	0,0990	n.d.	0,5390	0,3390	n.d.
<i>Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis</i>										
0,5135	0,1909	0,8014	0,3932	0,9001	n.d.	0,6331	n.d.	<b>0,0241</b>	0,4565	n.d.
<i>Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen</i>										
0,5177	0,1839	0,7611	0,7984	0,8670	n.d.	0,1645	n.d.	0,9312	0,3833	n.d.
<i>Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Myokardinfarkt</i>										
0,4342	0,8819	0,1382	n.d.	0,6000	n.d.	0,8636	n.d.	0,1606	0,1143	n.d.
<i>Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Schlaganfall</i>										
0,4530	n.d.	0,2345	n.d.	0,5375	n.d.	0,1744	n.d.	0,5263	0,8732	n.d.
<i>Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz</i>										
0,4976	0,2733	0,7328	0,6771	0,6710	n.d.	0,3661	n.d.	0,0862	0,8855	n.d.
<i>Zeit bis zum Eintreten eines thromboembolischen Ereignisses</i>										
0,6723	0,9039	n.d.	0,1325	0,6601	n.d.	0,9051	n.d.	<b>0,0131</b>	0,2160	n.d.
<i>Zeit bis zur ersten arteriellen Thrombose</i>										
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>Zeit bis zur ersten tiefen Venenthrombose</i>										
0,9868	n.d.	n.d.	n.d.	0,5113	n.d.	0,8139	n.d.	0,7691	0,3082	n.d.
<i>Zeit bis zur ersten Lungenembolie</i>										
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>Zeit bis zur ersten Gefäßzugangsthrombose</i>										
0,9784	0,7517	n.d.	0,6563	0,7882	n.d.	0,7260	n.d.	<b>0,0050</b>	0,2070	n.d.

CI-0017 – Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen – Teil 2										
Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung	Bluthochdruck	Dialysetyp	Inzidente Dialyse <sup>1</sup>	C-reaktives Protein zu Baseline $\leq / > 0,6$ mg/dl	TSAT zu Baseline $< / \geq 30$ % <sup>2</sup>	TSAT zu Baseline $< / \geq 35$ % <sup>3</sup>	Ferritin zu Baseline $< / \geq 418$ ng/ml <sup>4</sup>	Ferritin zu Baseline $< / \geq 754$ ng/ml <sup>5</sup>	ESA-Dosierung bei Baseline	Vorherige ESA-Behandlung <sup>7</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>•: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.</li> </ul>										
<p>1) Subgruppenanalysen zum Merkmal „Inzidente Dialyse“ wurden ausschließlich für die Studie CI-0017 durchgeführt, da in der Studie CI-0016 eine inzidente Dialyse bereits ein Einschlusskriterium darstellte.</p> <p>2) Subgruppenanalysen zum Merkmal „TSAT zu Baseline <math>&lt; / \geq 30</math> %“ wurden ausschließlich für die Studie CI-0016 durchgeführt, da dies dem Median der TSAT zu Baseline in der Studie CI-0016 entspricht.</p> <p>3) Subgruppenanalysen zum Merkmal „TSAT zu Baseline <math>&lt; / \geq 35</math> %“ wurden ausschließlich für die Studie CI-0017 durchgeführt, da dies dem Median der TSAT zu Baseline in der Studie CI-0017 entspricht.</p> <p>4) Subgruppenanalysen zum Merkmal „Ferritin zu Baseline <math>&lt; / \geq 418</math> ng/ml“ wurden ausschließlich für die Studie CI-0016 durchgeführt, da dies dem Median des Ferritins zu Baseline in der Studie CI-0016 entspricht.</p> <p>5) Subgruppenanalysen zum Merkmal „Ferritin zu Baseline <math>&lt; / \geq 754</math> ng/ml“ wurden ausschließlich für die Studie CI-0017 durchgeführt, da dies dem Median des Ferritins zu Baseline in der Studie CI-0017 entspricht.</p> <p>6) Subgruppenanalysen zum Merkmal „Vorherige ESA-Behandlung“ wurden ausschließlich für die Studie CI-0016 durchgeführt, da in der Studie CI-0017 eine bestehende ESA-Therapie bereits ein Einschlusskriterium darstellte.</p>										

Tabelle 4-151: Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die meta-analytische Zusammenfassung der Studien CI-0016 und CI-0017

Meta-Analyse – Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen – Teil 1									
Alter	Geschlecht	Region	Abstammung	Ethnizität	Hb-Wert zu Baseline $< / \geq 9,5$ g/dl <sup>1</sup>	Hb-Wert zu Baseline $< / \geq 10,0$ g/dl <sup>1</sup>	Ziel-Hb-Wert	NYHA-Herzinsuffizienzklasse	Diabetes mellitus
<b>Mortalität</b>									
<i>Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache</i>									
0,4431	0,1881	0,9485	0,2984	0,8697	0,4872	0,8657	0,6609	0,2971	0,7500
<i>Zeit bis zum kardiovaskulären Tod</i>									
0,4265	0,2058	0,6254	0,0936	0,5651	0,3396	0,8415	0,9961	0,1313	0,9848
<b>Morbidität</b>									
<i>Anteil der Patienten, die zwischen Baseline und Woche 52 keine Erythrozytentransfusion erhalten haben</i>									
0,3103	0,6891	0,5967	0,2543	0,6518	0,6708	0,8190	0,3853	0,8890	0,7990
<b>Sicherheit – Allgemeine Sicherheit</b>									
<i>UE (Gesamtrate)</i>									
0,6726	0,2136	0,7589	0,0993	0,3604	0,4746	0,4050	0,7553	0,4350	0,6068

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

Meta-Analyse – Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen – Teil 1									
Alter	Geschlecht	Region	Absammung	Ethnizität	Hb-Wert zu Baseline < / ≥ 9,5 g/dl <sup>1</sup>	Hb-Wert zu Baseline < / ≥ 10,0 g/dl <sup>1</sup>	Ziel-Hb-Wert	NYHA- Herzinsuffizienzklasse	Diabetes mellitus
<i>UE auf Ebene der SOC und PT</i>									
<i>SOC: Herzerkrankungen</i>									
0,9215	0,0969	0,9596	0,9069	0,7838	0,0886	0,9504	0,9563	<b>0,0455</b>	0,6492
<i>PT: Vorhofflimmern (innerhalb des SOC: Herzerkrankungen)</i>									
0,2484	0,4155	0,6603	0,4691	0,5322	0,5489	0,2077	0,8110	0,7691	0,4513
<i>PT: Perikarderguss (innerhalb des SOC: Herzerkrankungen)</i>									
0,6006	0,2140	0,9558	0,587	0,5543	0,7358	0,1637	0,7011	0,3204	0,7900
<i>SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</i>									
0,1519	0,3651	0,6431	0,2968	0,4936	0,6099	0,9921	0,6150	0,5711	0,9060
<i>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>									
0,1928	0,2028	0,7061	0,4973	0,5235	0,2582	0,3636	0,6529	0,6033	0,3395
<i>PT: Diarrhoe (innerhalb des SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts)</i>									
0,1645	0,4370	0,4369	0,5878	0,5387	<b>0,0106</b>	0,9483	0,2179	0,5021	0,4045
<i>PT: Dyspepsie (innerhalb des SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts)</i>									
0,7362	0,6922	0,9232	0,1230	0,4817	0,7212	0,4443	0,7966	0,7776	0,7427
<i>PT: Zahnschmerzen (innerhalb des SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts)</i>									
0,8099	0,4732	0,5101	0,9056	0,2945	0,9238	0,3723	0,7514	0,3375	0,5166
<i>PT: Asthenie (innerhalb des SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort)</i>									
0,1206	0,4383	0,2852	0,2969	0,2363	0,2278	0,7728	0,3989	0,7696	<b>0,0124</b>
<i>PT: Bronchitis (innerhalb des SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen)</i>									
0,3620	0,0955	0,9463	0,4048	0,5812	0,6370	0,1135	0,8608	0,2817	0,5480
<i>PT: Hyperphosphatämie (innerhalb des SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen)</i>									
0,8792	0,4308	0,6868	0,2510	0,2636	0,9204	0,9215	0,4372	0,1354	0,2670
<i>PT: Gemütszustand verändert (innerhalb des SOC: Psychiatrische Erkrankungen)</i>									
0,2861	0,7423	n.d.	0,7739	0,2420	0,0517	<b>0,0130</b>	n.d.	0,5527	0,4483
<i>SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>									
0,0944	0,2112	0,4945	<b>0,0434</b>	0,5327	0,9282	0,5047	0,4395	0,3290	0,3683
<i>PT: Husten mit Auswurf (innerhalb des SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums)</i>									
0,7242	0,1038	0,1480	0,9978	0,4484	0,9077	0,1973	0,6567	0,8828	0,3166

Meta-Analyse – Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen – Teil 1									
Alter	Geschlecht	Region	Abstammung	Ethnizität	Hb-Wert zu Baseline < / ≥ 9,5 g/dl <sup>1</sup>	Hb-Wert zu Baseline < / ≥ 10,0 g/dl <sup>1</sup>	Ziel-Hb-Wert	NYHA- Herzinsuffizienzklasse	Diabetes mellitus
<i>PT: Hypertonie (innerhalb des SOC: Gefäßerkrankungen)</i>									
0,3930	0,7121	0,9429	0,3761	0,7027	0,1549	<b>0,0262</b>	0,8020	0,3940	0,4944
<i>Schwere UE (Gesamtrate)</i>									
0,6340	0,1623	0,2697	0,6873	0,2127	0,4055	0,5749	0,1705	0,4789	0,2707
<i>Schwere UE auf Ebene der SOC und PT</i>									
<i>SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</i>									
0,4161	0,8130	0,5808	0,4439	0,4539	0,4606	0,5941	0,6376	0,2196	0,3241
<i>PT: Überwässerung (innerhalb des SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen)</i>									
0,3134	0,4575	0,3106	0,8526	0,7244	0,3905	0,8785	0,0995	0,3531	0,5253
<i>SOC: Psychiatrische Erkrankungen</i>									
0,4019	0,5104	0,9171	0,7504	0,8468	0,5919	0,1224	0,9458	0,7024	0,4088
<i>SUE (Gesamtrate)</i>									
0,2569	0,2390	0,3245	<b>0,0031</b>	0,7627	0,9611	0,6920	0,1897	0,1649	0,3916
<i>SUE auf Ebene der SOC und PT</i>									
<i>SOC: Herzerkrankungen</i>									
0,4292	0,1682	0,7330	0,3095	0,9988	<b>0,0298</b>	0,4400	0,9098	<b>0,0312</b>	0,6864
<i>SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</i>									
0,6924	0,6871	0,6022	0,8859	0,8968	0,4755	0,7026	0,6142	0,3721	0,7582
<i>PT: Harnwegsinfektion (innerhalb des SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen)</i>									
0,6299	0,1753	0,7363	0,2063	0,3123	0,6192	0,6646	0,5484	0,3093	0,9271
<i>PT: Gemütszustand verändert (innerhalb des SOC: Psychiatrische Erkrankungen)</i>									
0,2235	0,5306	n.d.	0,3176	0,0832	0,1367	<b>0,0478</b>	n.d.	0,4049	0,2407
<i>Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE</i>									
0,9444	0,3258	0,8769	0,5298	0,2781	0,8672	0,5634	0,3754	0,3019	0,9571
<b>Sicherheit – UE von besonderem Interesse</b>									
<i>Überempfindlichkeit</i>									
<i>Überempfindlichkeit: unabhängig vom Schweregrad</i>									
0,5500	0,4797	0,8159	0,5572	0,4189	0,1336	<b>0,0219</b>	0,6030	0,8662	0,5040
<i>Überempfindlichkeit: schwere UE</i>									
0,2938	0,6136	0,3668	0,6756	0,9179	0,8315	0,9654	0,8277	0,8347	0,1143

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

Meta-Analyse – Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen – Teil 1									
Alter	Geschlecht	Region	Absammung	Ethnizität	Hb-Wert zu Baseline < / ≥ 9,5 g/dl <sup>1</sup>	Hb-Wert zu Baseline < / ≥ 10,0 g/dl <sup>1</sup>	Ziel-Hb-Wert	NYHA- Herzinsuffizienzklasse	Diabetes mellitus
<i>Überempfindlichkeit: SUE</i>									
0,0673	0,7443	0,2959	0,6423	0,9903	0,5287	0,4248	0,1485	0,5894	0,1787
<i>Hyperkaliämie</i>									
<i>Hyperkaliämie: unabhängig vom Schweregrad</i>									
0,5191	0,3490	0,4425	0,6572	0,5400	0,4999	0,8381	0,7730	0,3451	0,9049
<i>Hyperkaliämie: schwere UE</i>									
0,4375	0,7021	0,6096	0,9431	0,7431	0,7825	0,2449	0,3774	0,3314	0,5624
<i>Hyperkaliämie: SUE</i>									
0,3254	0,5066	0,5011	0,9418	0,5851	0,3827	0,8528	0,2488	0,8768	0,9588
<i>Verschlechterung der Hypertonie</i>									
<i>Verschlechterung der Hypertonie: unabhängig vom Schweregrad</i>									
0,9057	0,3865	0,5343	0,1004	0,6172	0,0652	0,0747	0,7453	0,6631	0,3392
<i>Verschlechterung der Hypertonie: schwere UE</i>									
0,7217	0,2230	0,9139	0,4572	0,7299	0,3983	<b>0,0205</b>	0,7475	0,5599	0,4672
<i>Verschlechterung der Hypertonie: SUE</i>									
0,7967	0,8263	0,4719	<b>0,0351</b>	0,3210	<b>0,0469</b>	<b>0,0107</b>	0,5480	0,3553	0,8475
<i>Lebertoxizität</i>									
<i>Lebertoxizität: unabhängig vom Schweregrad</i>									
0,4232	0,0576	0,9749	0,5963	0,4308	0,8189	0,0863	0,9872	0,3088	0,5101
<i>Lebertoxizität: schwere UE</i>									
<b>0,0207</b>	<b>0,0035</b>	0,9949	0,7266	0,1327	0,6175	0,0655	0,9623	0,5172	0,6805
<i>Lebertoxizität: SUE</i>									
<b>0,0258</b>	0,2662	0,4327	0,5287	0,4889	0,3712	<b>0,0189</b>	0,5707	0,0689	0,7958
<i>Pulmonale Hypertonie</i>									
<i>Pulmonale Hypertonie: unabhängig vom Schweregrad</i>									
0,4649	0,3011	0,4348	0,4073	0,9256	0,0669	0,3787	0,5953	0,4508	0,6170
<i>Pulmonale Hypertonie: schwere UE</i>									
<b>0,0459</b>	0,3226	0,8298	0,2282	0,8943	0,2077	0,2153	0,4401	0,5722	0,4049
<i>Pulmonale Hypertonie: SUE</i>									
0,6154	0,3866	0,6983	0,3351	0,9348	0,9517	0,8626	0,3405	0,2176	0,8754

Meta-Analyse – Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen – Teil 1									
Alter	Geschlecht	Region	Absammung	Ethnizität	Hb-Wert zu Baseline < / $\geq$ 9,5 g/dl <sup>1</sup>	Hb-Wert zu Baseline < / $\geq$ 10,0 g/dl <sup>1</sup>	Ziel-Hb-Wert	NYHA- Herzinsuffizienzklasse	Diabetes mellitus
<i>Herzklappenerkrankung</i>									
<i>Herzklappenerkrankung: unabhängig vom Schweregrad</i>									
0,2715	0,8468	0,4890	0,7407	<b>0,0105</b>	0,1055	0,1432	0,7734	0,6766	0,9897
<i>Herzklappenerkrankung: schwere UE</i>									
0,4660	0,7178	0,9863	<b>0,0263</b>	0,0655	0,1134	<b>0,0461</b>	0,8514	0,1297	0,0833
<i>Herzklappenerkrankung: SUE</i>									
0,2883	0,8319	0,5331	n.d.	0,1587	0,1714	0,1713	0,4867	0,6995	0,3237
<i>Erkrankung der Nebenniere</i>									
<i>Erkrankung der Nebenniere: unabhängig vom Schweregrad</i>									
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>Erkrankung der Nebenniere: schwere UE</i>									
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>Erkrankung der Nebenniere: SUE</i>									
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>Malignität</i>									
<i>Malignität: unabhängig vom Schweregrad</i>									
0,3720	0,5508	0,5458	0,6537	0,7793	0,5530	0,7608	0,6756	0,4705	0,7126
<i>Malignität: schwere UE</i>									
0,3255	0,7345	0,3949	0,5587	0,5433	0,5638	0,9422	0,6049	0,1905	0,2893
<i>Malignität: SUE</i>									
0,7588	0,9918	0,4647	0,8955	0,8372	0,4968	0,3715	0,7507	0,3774	0,9372
<i>Kongestives Herzversagen</i>									
<i>Kongestives Herzversagen: unabhängig vom Schweregrad</i>									
0,9032	0,6300	0,1769	0,8982	0,4181	0,1384	0,8855	0,2539	0,1448	0,2806
<i>Kongestives Herzversagen: schwere UE</i>									
0,2399	0,4020	0,1588	0,7429	0,6341	0,1095	0,9064	0,7451	0,2249	0,7490
<i>Kongestives Herzversagen: SUE</i>									
0,7378	0,8011	0,0974	0,9077	0,5763	0,0800	0,6376	0,4589	0,2422	0,3689

Meta-Analyse – Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen – Teil 1									
Alter	Geschlecht	Region	Absammung	Ethnizität	Hb-Wert zu Baseline < / ≥ 9,5 g/dl <sup>1</sup>	Hb-Wert zu Baseline < / ≥ 10,0 g/dl <sup>1</sup>	Ziel-Hb-Wert	NYHA- Herzinsuffizienzklasse	Diabetes mellitus
<i>Netzhautbezogene UE</i>									
<i>Netzhautbezogene UE: unabhängig vom Schweregrad</i>									
0,1506	0,4112	0,9143	0,4128	0,6070	0,2370	0,4806	0,8275	0,3479	0,8108
<i>Netzhautbezogene UE: schwere UE</i>									
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>Netzhautbezogene UE: SUE</i>									
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<b>Sicherheit - Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)</b>									
<i>Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis definiert als Tod jeglicher Ursache, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall</i>									
0,5673	0,2206	0,7397	0,1129	0,8879	0,9772	0,9996	0,4113	0,5008	0,6521
<i>Zeit bis zum kardiovaskulären Tod, nicht-tödlichen Myokardinfarkt oder nicht-tödlichen Schlaganfall</i>									
0,5297	0,1648	0,5570	<b>0,0193</b>	0,5354	0,9806	0,7287	0,6577	0,2454	0,9003
<i>Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz</i>									
0,7647	0,4631	0,8266	0,3631	0,8754	0,4797	0,6225	0,5098	0,5408	0,7904
<i>Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis</i>									
0,8010	0,3815	0,1481	0,0855	0,6855	0,6280	0,5019	<b>0,0483</b>	0,8770	0,3065
<i>Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen</i>									
0,7647	0,2250	0,7302	0,3346	0,8493	0,2670	0,7497	0,4109	0,8744	0,9102
<i>Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis</i>									
0,7128	0,3847	0,0728	<b>0,0109</b>	0,5441	0,9860	0,3002	<b>0,0241</b>	0,6773	0,3158
<i>Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen</i>									
0,5703	0,1065	0,6283	0,0678	0,8090	0,6135	0,9197	0,3210	0,8039	0,9536
<i>Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Myokardinfarkt</i>									
0,6627	0,3841	0,1535	<b>0,0443</b>	0,3456	0,1932	0,8197	0,0742	0,3779	0,5764
<i>Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Schlaganfall</i>									
0,1169	0,7381	0,7755	<b>0,0059</b>	0,9964	0,3392	0,4483	0,6468	0,3219	0,9471

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

Meta-Analyse – Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen – Teil 1									
Alter	Geschlecht	Region	Absammung	Ethnizität	Hb-Wert zu Baseline </ ≥ 9,5 g/dl <sup>1</sup>	Hb-Wert zu Baseline </ ≥ 10,0 g/dl <sup>1</sup>	Ziel-Hb-Wert	NYHA- Herzinsuffizienzklasse	Diabetes mellitus
<i>Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz</i>									
0,3006	0,6719	0,2622	0,7321	0,6184	0,2413	0,6932	0,3975	0,4659	0,4129
<i>Zeit bis zum Eintreten eines thromboembolischen Ereignisses</i>									
0,6909	0,9986	<b>0,0288</b>	0,0781	0,5999	0,6400	0,1511	<b>0,0031</b>	0,0956	0,0885
<i>Zeit bis zur ersten arteriellen Thrombose</i>									
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,6998	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>Zeit bis zur ersten tiefen Venenthrombose</i>									
0,3185	0,0520	0,9742	0,2608	0,3068	0,9597	0,8518	0,6903	0,8115	0,7585
<i>Zeit bis zur ersten Lungenembolie</i>									
n.d.	0,5758	0,0539	0,8347	0,9571	n.d.	n.d.	n.d.	0,1560	n.d.
<i>Zeit bis zur ersten Gefäßzugangsthrombose</i>									
0,5898	0,4799	<b>0,0229</b>	0,0988	0,8088	0,4776	0,2501	<b>0,0035</b>	0,0561	0,1362
•: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.									
1) Subgruppenanalysen zu „Hb-Wert zu Baseline </ ≥ 9,5 g/dl“ waren ausschließlich in der Studie CI-0016, Subgruppenanalysen zu „Hb-Wert zu Baseline </ ≥ 10,0 g/dl“ ausschließlich in der Studie CI-0017 präspezifiziert. Im Rahmen der meta-analytischen Zusammenfassung wurden Subgruppenanalysen im Hinblick auf beide Merkmale durchgeführt.									

Meta-Analyse – Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen – Teil 2										
Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung	Bluthochdruck	Dialysetyp	Inzidente Dialyse <sup>1</sup>	C-reaktives Protein zu Baseline ≤ / > 0,6 mg/dl	TSAT zu Baseline </ ≥ 30 % <sup>2</sup>	TSAT zu Baseline </ ≥ 35 % <sup>2</sup>	Ferritin zu Baseline </ ≥ 418 ng/ml <sup>3</sup>	Ferritin zu Baseline </ ≥ 754 ng/ml <sup>3</sup>	ESA-Dosierung bei Baseline	Vorherige ESA- Behandlung <sup>4</sup>
<b>Mortalität</b>										
<i>Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache</i>										
0,4045	<b>0,0451</b>	0,7921	n.d.	0,8065	<b>0,0429</b>	0,3499	0,7895	0,6780	0,0964	n.d.
<i>Zeit bis zum kardiovaskulären Tod</i>										
0,2564	0,1507	0,3697	n.d.	0,4521	0,1688	0,8004	0,5559	0,8332	0,1933	n.d.



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

Meta-Analyse – Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen – Teil 2										
Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung	Bluthochdruck	Dialysetyp	Inzidente Dialyse <sup>1</sup>	C-reaktives Protein zu Baseline $\leq / > 0,6$ mg/dl	TSAT zu Baseline $< / \geq 30$ % <sup>2</sup>	TSAT zu Baseline $< / \geq 35$ % <sup>2</sup>	Ferritin zu Baseline $< / \geq 418$ ng/ml <sup>3</sup>	Ferritin zu Baseline $< / \geq 754$ ng/ml <sup>3</sup>	ESA-Dosierung bei Baseline	Vorherige ESA-Behandlung <sup>4</sup>
<b>Morbidität</b>										
<i>Anteil der Patienten, die zwischen Baseline und Woche 52 keine Erythrozytentransfusion erhalten haben</i>										
0,9963	0,4923	<b>0,0336</b>	n.d.	0,8485	0,8409	0,7550	0,2690	0,8742	0,5094	n.d.
<b>Sicherheit – Allgemeine Sicherheit</b>										
<i>UE (Gesamtrate)</i>										
0,6349	0,3922	<b>0,0307</b>	n.d.	0,1240	0,6027	0,8331	0,1489	0,9555	0,2571	n.d.
<i>UE auf Ebene der SOC und PT</i>										
<i>SOC: Herzerkrankungen</i>										
0,3799	0,2784	0,4749	n.d.	0,4985	0,3130	0,4827	0,9776	0,8117	0,4133	n.d.
<i>PT: Vorhofflimmern (innerhalb des SOC: Herzerkrankungen)</i>										
0,6521	0,4229	0,6351	n.d.	0,2868	0,1484	0,6688	0,5469	0,7913	0,5940	n.d.
<i>PT: Perikarderguss (innerhalb des SOC: Herzerkrankungen)</i>										
0,3480	0,3833	0,7588	n.d.	<b>0,0403</b>	0,4059	0,4153	0,0952	0,5313	0,8474	n.d.
<i>SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</i>										
0,4723	0,8631	0,7773	n.d.	0,5003	0,1426	0,1226	0,3124	<b>0,0424</b>	0,5459	n.d.
<i>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>										
0,8854	0,6008	<b>0,0481</b>	n.d.	0,2746	0,6457	0,5458	0,9848	0,3565	0,8970	n.d.
<i>PT: Diarrhoe (innerhalb des SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts)</i>										
0,9145	0,4676	0,1720	n.d.	0,5836	0,2979	0,4516	0,9018	0,6475	0,0803	n.d.
<i>PT: Dyspepsie (innerhalb des SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts)</i>										
0,2400	0,4132	0,4845	n.d.	0,6812	0,4307	0,7264	0,2551	<b>0,0424</b>	0,1665	n.d.
<i>PT: Zahnschmerzen (innerhalb des SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts)</i>										
<b>0,0259</b>	0,5915	0,7616	n.d.	0,6551	0,9358	0,5442	0,4815	0,8602	0,6364	n.d.
<i>PT: Asthenie (innerhalb des SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort)</i>										
0,0800	0,5605	0,3171	n.d.	0,5964	0,2280	0,2655	0,0895	0,8609	0,6999	n.d.
<i>PT: Bronchitis (innerhalb des SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen)</i>										
0,3557	0,5471	0,2869	n.d.	0,8471	0,1078	0,5652	0,5563	0,6126	0,8748	n.d.
<i>PT: Hyperphosphatämie (innerhalb des SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen)</i>										
0,3174	0,4422	0,2614	n.d.	0,6421	0,7335	0,8250	0,6500	0,6903	0,2180	n.d.

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

Meta-Analyse – Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen – Teil 2										
Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung	Bluthochdruck	Dialysetyp	Inzidente Dialyse <sup>1</sup>	C-reaktives Protein zu Baseline $\leq / > 0,6$ mg/dl	TSAT zu Baseline $< / \geq 30$ % <sup>2</sup>	TSAT zu Baseline $< / \geq 35$ % <sup>2</sup>	Ferritin zu Baseline $< / \geq 418$ ng/ml <sup>3</sup>	Ferritin zu Baseline $< / \geq 754$ ng/ml <sup>3</sup>	ESA-Dosierung bei Baseline	Vorherige ESA-Behandlung <sup>4</sup>
<i>PT: Gemütszustand verändert (innerhalb des SOC: Psychiatrische Erkrankungen)</i>										
<b>0,0193</b>	0,4384	0,3768	n.d.	0,5600	<b>0,0387</b>	<b>0,0354</b>	0,4220	0,7422	0,7797	n.d.
<i>SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>										
0,6500	0,4957	0,6676	n.d.	0,5895	0,0846	0,3201	0,9008	0,4031	0,9478	n.d.
<i>PT: Husten mit Auswurf (innerhalb des SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums)</i>										
0,9009	0,0719	0,4919	n.d.	0,5295	0,0865	0,3433	0,4841	0,7224	0,7326	n.d.
<i>PT: Hypertonie (innerhalb des SOC: Gefäßerkrankungen)</i>										
0,0816	0,2700	0,7617	n.d.	0,8796	0,3961	0,6574	0,2645	0,1114	0,7140	n.d.
<i>Schwere UE (Gesamtrate)</i>										
0,1708	0,1810	<b>0,0390</b>	n.d.	0,7912	0,2564	0,7462	0,4489	0,4937	0,5711	n.d.
<i>Schwere UE auf Ebene der SOC und PT</i>										
<i>SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</i>										
0,5444	0,3192	0,4030	n.d.	0,8731	0,2911	0,3398	0,9857	0,6474	0,5416	n.d.
<i>PT: Überwässerung (innerhalb des SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen)</i>										
0,7762	0,4096	0,8595	n.d.	0,8203	0,4597	0,2139	0,5374	0,7896	0,9081	n.d.
<i>SOC: Psychiatrische Erkrankungen</i>										
0,4054	0,1483	0,6436	n.d.	0,3914	0,1370	0,4364	0,4170	0,6147	0,7126	n.d.
<i>SUE (Gesamtrate)</i>										
0,5085	0,3800	<b>0,0028</b>	n.d.	0,8816	0,2682	0,7535	0,0541	0,1329	0,7685	n.d.
<i>SUE auf Ebene der SOC und PT</i>										
<i>SOC: Herzerkrankungen</i>										
0,2423	0,2175	0,7623	n.d.	0,4807	0,1342	0,7705	0,6779	0,4269	0,9390	n.d.
<i>SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</i>										
0,2529	0,6197	0,6393	n.d.	0,5380	0,5487	0,4582	0,1846	<b>0,0446</b>	0,4373	n.d.
<i>PT: Harnwegsinfektion (innerhalb des SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen)</i>										
0,3478	0,4606	0,5289	n.d.	0,9414	0,4737	0,6059	0,6643	0,5988	0,6653	n.d.
<i>PT: Gemütszustand verändert (innerhalb des SOC: Psychiatrische Erkrankungen)</i>										
0,0583	0,6889	0,4318	n.d.	0,5043	0,0531	<b>0,0283</b>	0,5192	0,8080	0,3859	n.d.

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

Meta-Analyse – Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen – Teil 2										
Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung	Bluthochdruck	Dialysetyp	Inzidente Dialyse <sup>1</sup>	C-reaktives Protein zu Baseline $\leq / > 0,6$ mg/dl	TSAT zu Baseline $< / \geq 30$ % <sup>2</sup>	TSAT zu Baseline $< / \geq 35$ % <sup>2</sup>	Ferritin zu Baseline $< / \geq 418$ ng/ml <sup>3</sup>	Ferritin zu Baseline $< / \geq 754$ ng/ml <sup>3</sup>	ESA-Dosierung bei Baseline	Vorherige ESA-Behandlung <sup>4</sup>
<i>Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE</i>										
0,9666	0,6761	<b>0,0311</b>	n.d.	0,1009	0,1759	0,3710	0,1907	0,9561	0,9793	n.d.
<b>Sicherheit – UE von besonderem Interesse</b>										
<i>Überempfindlichkeit</i>										
<i>Überempfindlichkeit: unabhängig vom Schweregrad</i>										
0,4245	0,8394	<b>0,0260</b>	n.d.	0,6502	0,8909	0,1290	0,3151	0,2893	0,6584	n.d.
<i>Überempfindlichkeit: schwere UE</i>										
0,5808	0,5363	0,5863	n.d.	0,1831	0,8341	0,2402	0,5011	0,4355	0,5346	n.d.
<i>Überempfindlichkeit: SUE</i>										
0,8650	0,6245	0,1530	n.d.	0,4027	0,4815	<b>0,0321</b>	0,3298	0,9211	0,7494	n.d.
<i>Hyperkaliämie</i>										
<i>Hyperkaliämie: unabhängig vom Schweregrad</i>										
0,8747	0,2719	0,0653	n.d.	0,8033	0,1856	0,1603	0,6817	0,9861	0,7448	n.d.
<i>Hyperkaliämie: schwere UE</i>										
0,4277	0,6839	0,2704	n.d.	0,3965	0,9623	0,3266	0,6389	0,4859	0,8756	n.d.
<i>Hyperkaliämie: SUE</i>										
0,4556	0,0815	0,0775	n.d.	0,3164	0,7378	0,2203	0,5878	0,3321	0,6831	n.d.
<i>Verschlechterung der Hypertonie</i>										
<i>Verschlechterung der Hypertonie: unabhängig vom Schweregrad</i>										
0,9624	0,0573	0,6491	n.d.	0,4691	0,9497	0,4622	0,2318	0,1879	0,4075	n.d.
<i>Verschlechterung der Hypertonie: schwere UE</i>										
0,6614	0,6003	0,3940	n.d.	0,4921	0,3568	0,8487	0,3131	0,4053	0,9226	n.d.
<i>Verschlechterung der Hypertonie: SUE</i>										
0,3118	0,1184	0,3754	n.d.	0,1948	0,8194	0,8265	0,0851	0,1577	0,7051	n.d.
<i>Lebertoxizität</i>										
<i>Lebertoxizität: unabhängig vom Schweregrad</i>										
0,6543	0,3374	0,7171	n.d.	0,6531	0,4901	0,5379	0,1843	0,2430	0,3904	n.d.
<i>Lebertoxizität: schwere UE</i>										
0,8239	0,5516	0,6534	n.d.	0,4152	0,9760	0,8602	0,2809	0,4969	0,7965	n.d.

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

Meta-Analyse – Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen – Teil 2										
Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung	Bluthochdruck	Dialysetyp	Inzidente Dialyse <sup>1</sup>	C-reaktives Protein zu Baseline $\leq / > 0,6$ mg/dl	TSAT zu Baseline $< / \geq 30$ % <sup>2</sup>	TSAT zu Baseline $< / \geq 35$ % <sup>2</sup>	Ferritin zu Baseline $< / \geq 418$ ng/ml <sup>3</sup>	Ferritin zu Baseline $< / \geq 754$ ng/ml <sup>3</sup>	ESA-Dosierung bei Baseline	Vorherige ESA-Behandlung <sup>4</sup>
<i>Lebertoxizität: SUE</i>										
0,2845	0,5152	0,9900	n.d.	0,5440	0,2982	0,8277	<b>0,0438</b>	0,0760	0,3690	n.d.
<i>Pulmonale Hypertonie</i>										
<i>Pulmonale Hypertonie: unabhängig vom Schweregrad</i>										
0,6968	0,4477	0,6729	n.d.	0,3281	0,3435	0,2768	0,6934	0,8134	0,7089	n.d.
<i>Pulmonale Hypertonie: schwere UE</i>										
0,9781	0,7214	n.d.	n.d.	<b>0,0201</b>	0,7215	0,6831	0,9194	0,5830	0,7038	n.d.
<i>Pulmonale Hypertonie: SUE</i>										
0,1979	0,8362	n.d.	n.d.	0,2160	0,2263	0,3116	0,8899	0,9093	0,5862	n.d.
<i>Herzklappenerkrankung</i>										
<i>Herzklappenerkrankung: unabhängig vom Schweregrad</i>										
0,1643	0,3434	0,2099	n.d.	0,2171	0,0620	<b>0,0366</b>	0,4640	0,3295	0,8373	n.d.
<i>Herzklappenerkrankung: schwere UE</i>										
0,9147	0,8895	0,5387	n.d.	0,5215	0,6768	0,4034	0,2565	0,2970	0,5239	n.d.
<i>Herzklappenerkrankung: SUE</i>										
0,6729	0,9150	0,5204	n.d.	0,5569	0,2851	0,4737	0,5404	0,5580	0,8216	n.d.
<i>Erkrankung der Nebenniere</i>										
<i>Erkrankung der Nebenniere: unabhängig vom Schweregrad</i>										
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>Erkrankung der Nebenniere: schwere UE</i>										
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>Erkrankung der Nebenniere: SUE</i>										
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>Malignität</i>										
<i>Malignität: unabhängig vom Schweregrad</i>										
0,2062	0,7816	0,7789	n.d.	0,4680	0,3947	0,2207	0,2415	0,1486	0,7765	n.d.
<i>Malignität: schwere UE</i>										
0,6122	0,2934	0,4738	n.d.	0,9166	0,2888	0,3032	0,9727	0,8494	0,3745	n.d.

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

Meta-Analyse – Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen – Teil 2										
Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung	Bluthochdruck	Dialysetyp	Inzidente Dialyse <sup>1</sup>	C-reaktives Protein zu Baseline $\leq / > 0,6$ mg/dl	TSAT zu Baseline $< / \geq 30$ % <sup>2</sup>	TSAT zu Baseline $< / \geq 35$ % <sup>2</sup>	Ferritin zu Baseline $< / \geq 418$ ng/ml <sup>3</sup>	Ferritin zu Baseline $< / \geq 754$ ng/ml <sup>3</sup>	ESA-Dosierung bei Baseline	Vorherige ESA-Behandlung <sup>4</sup>
<i>Malignität: SUE</i>										
0,0934	0,4336	0,5706	n.d.	0,4211	0,7305	0,5340	0,2632	0,1398	0,3278	n.d.
<i>Kongestives Herzversagen</i>										
<i>Kongestives Herzversagen: unabhängig vom Schweregrad</i>										
0,5044	0,1535	0,6875	n.d.	0,3270	0,5871	0,3265	0,9005	0,0682	0,9154	n.d.
<i>Kongestives Herzversagen: schwere UE</i>										
0,6248	0,8775	0,2354	n.d.	0,8113	0,4576	0,3401	0,1603	<b>0,0065</b>	0,7219	n.d.
<i>Kongestives Herzversagen: SUE</i>										
0,1993	0,3453	0,4114	n.d.	0,4290	0,9584	0,7600	0,4517	<b>0,0141</b>	0,7019	n.d.
<i>Netzhautbezogene UE</i>										
<i>Netzhautbezogene UE: unabhängig vom Schweregrad</i>										
0,1711	0,5134	0,9907	n.d.	0,4571	0,5557	0,4808	0,5333	0,4727	0,2497	n.d.
<i>Netzhautbezogene UE: schwere UE</i>										
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>Netzhautbezogene UE: SUE</i>										
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<b>Sicherheit - Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)</b>										
<i>Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis definiert als Tod jeglicher Ursache, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall</i>										
0,7183	<b>0,0495</b>	0,7313	n.d.	0,6545	<b>0,0099</b>	0,1396	0,8689	0,8243	0,5213	n.d.
<i>Zeit bis zum kardiovaskulären Tod, nicht-tödlichen Myokardinfarkt oder nicht-tödlichen Schlaganfall</i>										
0,9322	0,0662	0,1592	n.d.	0,8956	<b>0,0272</b>	0,5473	0,5390	0,8535	0,4410	n.d.
<i>Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz</i>										
0,6898	<b>0,0473</b>	0,7181	n.d.	0,5836	<b>0,0146</b>	0,0784	0,8083	0,5268	0,4847	n.d.
<i>Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis</i>										
0,5429	0,1091	0,6590	n.d.	0,6136	0,1044	0,2677	<b>0,0472</b>	<b>0,0162</b>	0,2545	n.d.
<i>Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen</i>										
0,5555	0,1050	0,7340	n.d.	0,4906	<b>0,0175</b>	0,0980	0,9374	0,6492	0,3942	n.d.

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

Meta-Analyse – Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen – Teil 2										
Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung	Bluthochdruck	Dialysetyp	Inzidente Dialyse <sup>1</sup>	C-reaktives Protein zu Baseline $\leq / > 0,6$ mg/dl	TSAT zu Baseline $< / \geq 30$ % <sup>2</sup>	TSAT zu Baseline $< / \geq 35$ % <sup>2</sup>	Ferritin zu Baseline $< / \geq 418$ ng/ml <sup>3</sup>	Ferritin zu Baseline $< / \geq 754$ ng/ml <sup>3</sup>	ESA-Dosierung bei Baseline	Vorherige ESA-Behandlung <sup>4</sup>
<i>Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis</i>										
0,5427	0,1398	0,6959	n.d.	0,7371	0,1257	0,5449	0,0654	<b>0,0258</b>	0,5089	n.d.
<i>Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen</i>										
0,5220	0,1278	0,7212	n.d.	0,5108	<b>0,0119</b>	0,1629	0,7721	0,9442	0,5278	n.d.
<i>Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Myokardinfarkt</i>										
0,4640	0,9111	0,2136	n.d.	0,7702	0,4848	0,9347	0,7339	0,2416	0,1125	n.d.
<i>Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Schlaganfall</i>										
0,3216	<b>0,0183</b>	0,2788	n.d.	0,1047	<b>0,0312</b>	0,5565	0,4452	0,7059	0,7504	n.d.
<i>Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz</i>										
0,4869	0,3185	0,8121	n.d.	0,3730	0,7078	0,3054	0,9567	0,2624	0,8137	n.d.
<i>Zeit bis zum Eintreten eines thromboembolischen Ereignisses</i>										
0,9044	0,2482	n.d.	n.d.	0,6047	0,8239	0,9035	<b>0,0103</b>	<b>0,0126</b>	0,2874	n.d.
<i>Zeit bis zur ersten arteriellen Thrombose</i>										
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>Zeit bis zur ersten tiefen Venenthrombose</i>										
0,9868	n.d.	n.d.	n.d.	0,1268	0,8707	0,8139	0,6717	0,7969	0,3428	n.d.
<i>Zeit bis zur ersten Lungenembolie</i>										
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,5094	n.d.	n.d.	n.d.
<i>Zeit bis zur ersten Gefäßzugangsthrombose</i>										
0,7826	0,4883	n.d.	n.d.	0,7460	0,6620	0,7191	<b>0,0029</b>	<b>0,0099</b>	0,2070	n.d.
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.										
1) Subgruppenanalysen zum Merkmal „Inzidente Dialyse“ wurden ausschließlich für die Studie CI-0017 durchgeführt, da in der Studie CI-0016 eine inzidente Dialyse bereits ein Einschlusskriterium darstellte. Folglich wurden für das Merkmal keine Subgruppenanalysen im Rahmen der meta-analytischen Zusammenfassung durchgeführt.										
2) 30 % TSAT entspricht dem Median zu Baseline in der Studie CI-0016, 35 % TSAT entspricht dem Median zu Baseline in der Studie CI-0017. Im Rahmen der meta-analytischen Zusammenfassung wurden Subgruppenanalysen im Hinblick auf beide Merkmale (TSAT zu Baseline $< / \geq 30$ % und TSAT zu Baseline $< / \geq 35$ %) durchgeführt.										
3) 418 ng/ml Ferritin entspricht dem Median zu Baseline in der Studie CI-0016, 754 ng/ml Ferritin entspricht dem Median zu Baseline in der Studie CI-0017. Im Rahmen der meta-analytischen Zusammenfassung wurden Subgruppenanalysen im Hinblick auf beide Merkmale (Ferritin zu Baseline $< / \geq 418$ ng/ml und Ferritin zu Baseline $< / \geq 754$ ng/ml) durchgeführt.										
4) Subgruppenanalysen zum Merkmal „Vorherige ESA-Behandlung“ wurden ausschließlich für die Studie CI-0016 durchgeführt, da in der Studie CI-0017 eine bestehende ESA-Therapie bereits ein Einschlusskriterium darstellte. Folglich wurden für das Merkmal keine Subgruppenanalysen im Rahmen der meta-analytischen Zusammenfassung durchgeführt.										

*Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.*

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

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

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

Im Folgenden sind alle Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) in den Einzelstudien CI-0016 und CI-0017 sowie für die meta-analytische Zusammenfassung aufgeführt. Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionsterm wurden hingegen in Anhang 4-G dargestellt.

Bei der Interpretation der Ergebnisse sollte beachtet werden, dass aufgrund der hohen Anzahl der *post hoc* durchgeführten Subgruppenanalysen das Problem des multiplen Testens auftritt, wobei die Wahrscheinlichkeit für Fehler 1. Art (falsch positive Ergebnisse) zunimmt. Somit bieten signifikante Interaktionen, welche ausschließlich bei einzelnen Subgruppen und / oder einzelnen Endpunkten vorliegen keine Hinweise auf relevante Subgruppeneffekte. Folglich wird auf eine detaillierte Beschreibung und Diskussion dieser Ergebnisse verzichtet.

#### 4.3.1.3.2.1 Mortalität

##### 4.3.1.3.2.1.1 Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache

Für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache“ zeigt sich in der Studie CI-0016 für die Subgruppenmerkmale „Hb-Wert zu Baseline  $< / \geq 9,5$  g/dl“ und „C-reaktives Protein zu Baseline  $\leq / > 0,6$  mg/dl“ jeweils ein signifikanter Interaktionsterm. Die Effektschätzer sind in beiden Fällen nicht gleichgerichtet, jedoch ist der Behandlungsunterschied zwischen Vadadustat und Darbepoetin in keiner der Gruppen signifikant. Folglich wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch die genannten Subgruppenmerkmale ausgegangen.

In der Studie CI-0017 sowie in der Meta-Analyse zeigen sich signifikante Interaktionsterme für das Subgruppenmerkmal „Bluthochdruck“. In der Studie CI-0017 ist der Behandlungsunterschied zwischen Vadadustat und Darbepoetin in beiden Subgruppen zudem nicht signifikant. Im Rahmen der Meta-Analyse zeigt sich kein signifikanter Behandlungsunterschied in der Subgruppe der Patienten mit Bluthochdruck, während in der Subgruppe der Patienten ohne Bluthochdruck ein signifikanter Vorteil für Vadadustat besteht. Die Effektschätzer sind dabei jedoch gleichgerichtet. Somit wird nicht von einer Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal „Bluthochdruck“ ausgegangen.

Darüber hinaus zeigt sich für den genannten Endpunkt in der Meta-Analyse ein signifikanter Interaktionsterm für das Subgruppenmerkmal „TSAT zu Baseline  $< / \geq 30$  %<sup>18</sup>“. Die Effektschätzer sind nicht gleichgerichtet, jedoch ist der Behandlungsunterschied zwischen Vadadustat und Darbepoetin in keiner der Gruppen signifikant. Folglich wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „TSAT zu Baseline  $< / \geq 30$  %“ ausgegangen.

---

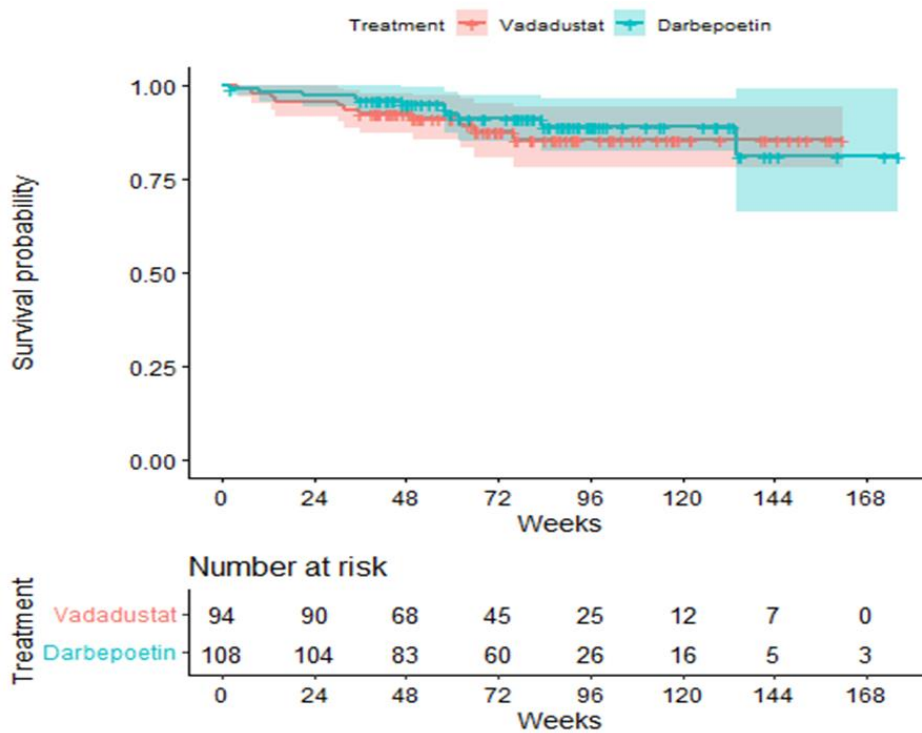
<sup>18</sup> TSAT von 30 % entspricht dem Median zu Baseline in der Studie CI-0016.



**Studie CI-0016**Tabelle 4-152: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache“ aus der Studie CI-0016 – Subgruppenmerkmal „Hb-Wert zu Baseline  $</\geq 9,5$  g/dl“

<b>CI-0016 - Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache (Wochen)</b>						
<b>Subgruppe: Hb-Wert zu Baseline <math>&lt;/\geq 9,5</math> g/dl, Interaktions-p-Wert: 0,0347</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>Zensiert (%)</b>	<b>Median [95-%-KI]</b>	<b>HR [95-%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b>&lt; 9,5 g/dl</b>						
Vadadustat	94	11 (11,7)	83 (88,3)	NA [NA; NA]	1,39 [0,56; 3,45]	0,5347
Darbepoetin	108	10 (9,3)	98 (90,7)	NA [NA; NA]		
<b><math>\geq 9,5</math> g/dl</b>						
Vadadustat	85	4 (4,7)	81 (95,3)	NA [NA; NA]	0,27 [0,08; 0,91]	0,0761
Darbepoetin	78	10 (12,8)	68 (87,2)	NA [NA; NA]		
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des Medians mittels Kaplan-Meier-Schätzer, Berechnung der Hazard Ratios mittels Cox-Regression, Berechnung des p-Wertes mittels Log-Rank-Test</i>						
N: Anzahl an Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht auswertbar						

a)



b)

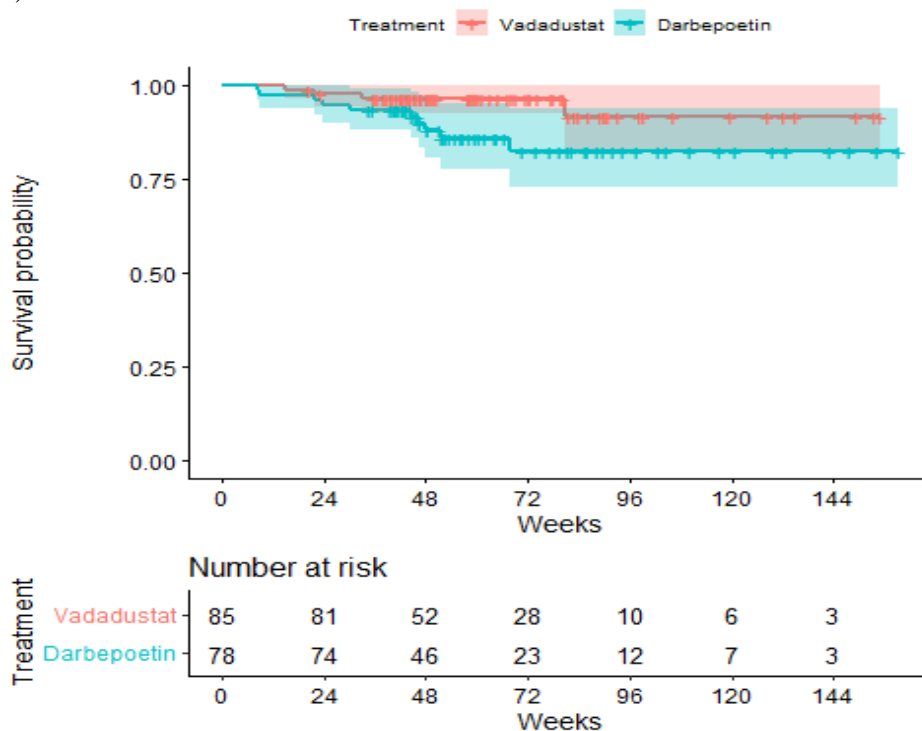


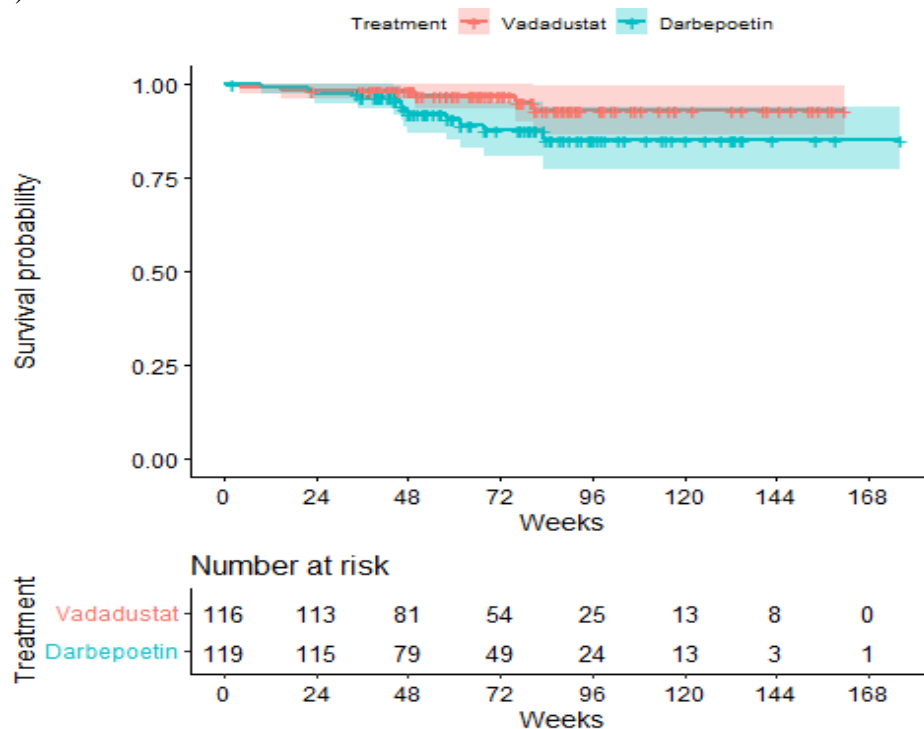
Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurve für die „Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache“ in der Studie CI-0016 – Subgruppenmerkmal „Hb-Wert zu Baseline < / ≥ 9,5 g/dl“

a) Hb-Wert zu Baseline < 9,5 g/dl; b) Hb-Wert zu Baseline ≥ 9,5 g/dl.

Tabelle 4-153: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache“ aus der Studie CI-0016 – Subgruppenmerkmal „C-reaktives Protein zu Baseline  $\leq / > 0,6$  mg/dl“

CI-0016 - Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache (Wochen)						
Subgruppe: C-reaktives Protein zu Baseline $\leq / > 0,6$ mg/dl, Interaktions-p-Wert: 0,0484						
Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95%-KI]	HR [95%-KI]	p-Wert
$\leq 0,6$ mg/dl						
Vadadustat	116	5 (4,3)	111 (95,7)	NA [NA; NA]	0,39 [0,13; 1,14]	0,0876
Darbepoetin	119	12 (10,1)	107 (89,9)	NA [NA; NA]		
$> 0,6$ mg/dl						
Vadadustat	60	10 (16,7)	50 (83,3)	NA [NA; NA]	1,75 [0,62; 4,94]	0,3517
Darbepoetin	66	8 (12,1)	58 (87,9)	NA [NA; NA]		
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des Medians mittels Kaplan-Meier-Schätzer, Berechnung der Hazard Ratios mittels Cox-Regression, Berechnung des p-Wertes mittels Log-Rank-Test</i>						
N: Anzahl an Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht auswertbar						

a)



b)

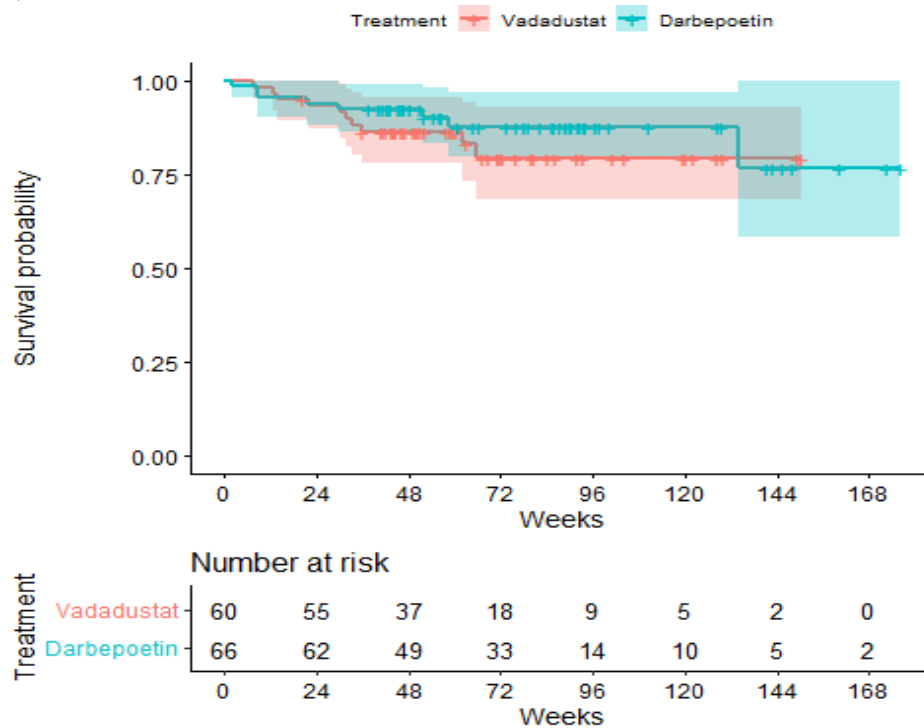


Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurve für die „Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache“ in der Studie CI-0016 – Subgruppenmerkmal „C-reaktives Protein zu Baseline ≤ / > 0,6 mg/dl“

a) C-reaktives Protein zu Baseline ≤ 0,6 mg/dl; b) C-reaktives Protein zu Baseline > 0,6 mg/dl.

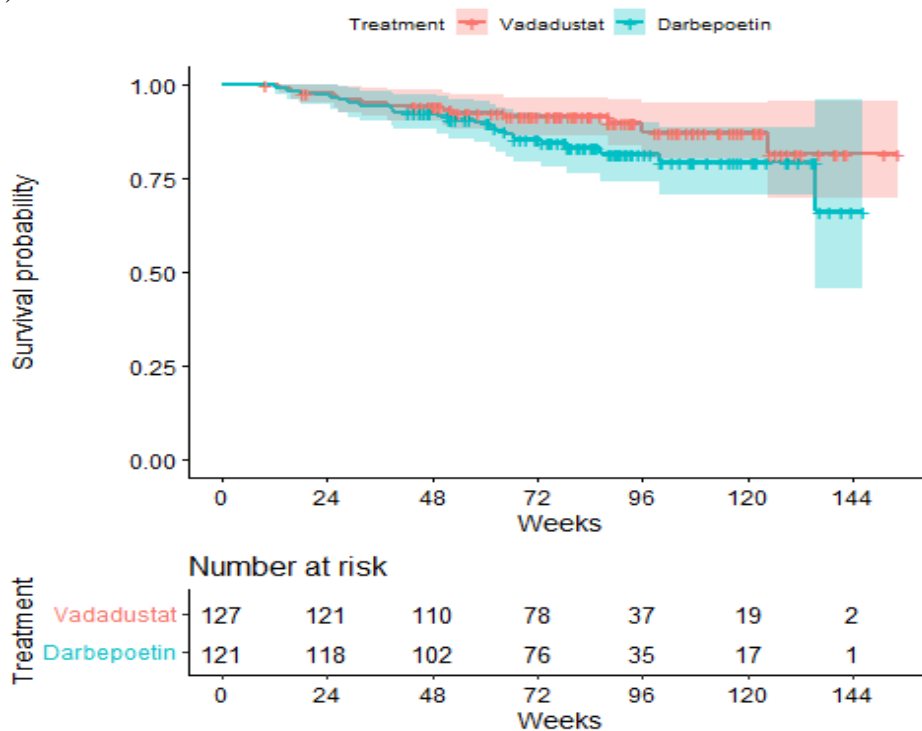
**Studie CI-0017**

Tabelle 4-154: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache“ aus der Studie CI-0017 – Subgruppenmerkmal „Bluthochdruck“

CI-0017 - Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache (Wochen)						
Subgruppe: Bluthochdruck, Interaktions-p-Wert: 0,0490						
Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95%-KI]	HR [95%-KI]	p-Wert
Ja						
Vadadustat	1641	263 (16,0)	1378 (84,0)	NA [NA; NA]	1,00 [0,84; 1,18]	0,8517
Darbepoetin	1648	269 (16,3)	1379 (83,7)	NA [165,71; NA]		

CI-0017 - Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache (Wochen)						
Subgruppe: Bluthochdruck, Interaktions-p-Wert: 0,0490						
Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95%-KI]	HR [95%-KI]	p-Wert
Nein						
Vadadustat	127	13 (10,2)	114 (89,8)	NA [NA; NA]	0,47 [0,23; 0,98]	0,1367
Darbepoetin	121	21 (17,4)	100 (82,6)	NA [135,43; NA]		
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des Medians mittels Kaplan-Meier-Schätzer, Berechnung der Hazard Ratios mittels Cox-Regression, Berechnung des p-Wertes mittels Log-Rank-Test</i>						
N: Anzahl an Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht auswertbar						

a)



b)

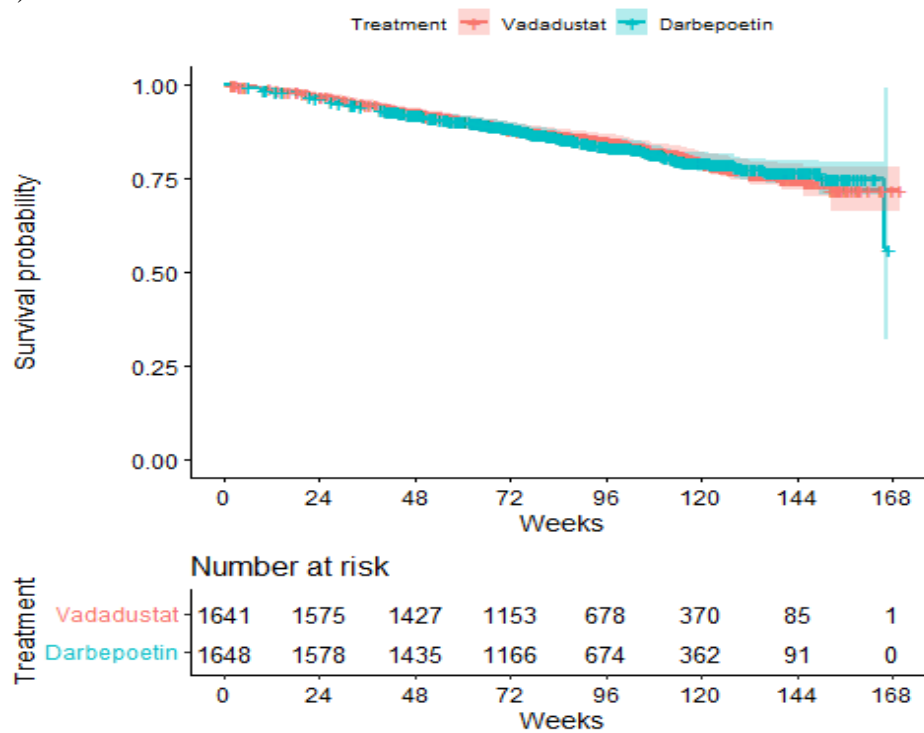
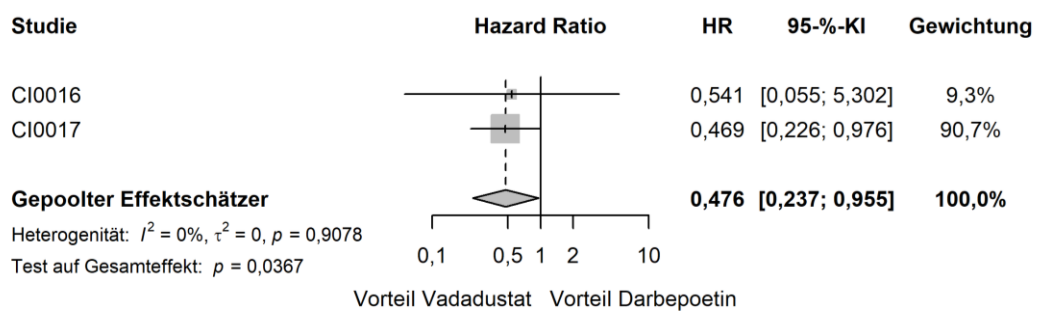


Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurve für die „Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache“ in der Studie CI-0017 – Subgruppenmerkmal „Bluthochdruck“

a) Bluthochdruck: Nein; b) Bluthochdruck: Ja.

### Meta-Analyse

a)



b)

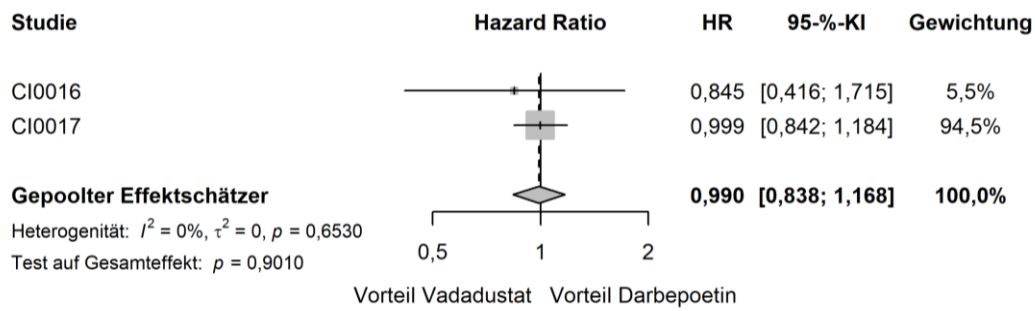


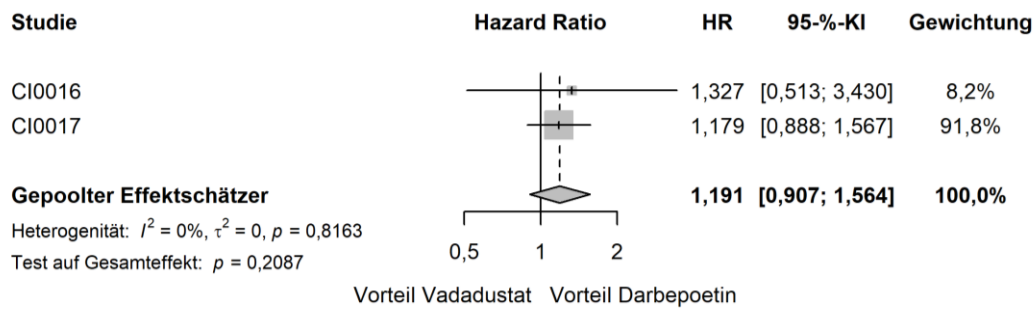
Abbildung 4-72: Forest Plots der Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache“ – Subgruppenmerkmal „Bluthochdruck“

a) Bluthochdruck: Nein; b) Bluthochdruck: Ja.

Tabelle 4-155: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „Bluthochdruck“

Meta-Analyse – Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache (Wochen)					
Subgruppe: Bluthochdruck, Interaktions-p-Wert: 0,0451					
Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	HR [95%-KI]	p-Wert
Nein					
Vadadustat	140	14 (10,0)	126 (90,0)	0,48 [0,24; 0,95]	<b>0,0367</b>
Darbepoetin	140	24 (17,1)	116 (82,9)		
Ja					
Vadadustat	1807	277 (15,3)	1530 (84,7)	0,99 [0,84; 1,17]	0,9010
Darbepoetin	1815	286 (15,8)	1529 (84,2)		
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum Hazard Ratio, Berechnung des Hazard Ratios mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>					
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall					

a)



b)

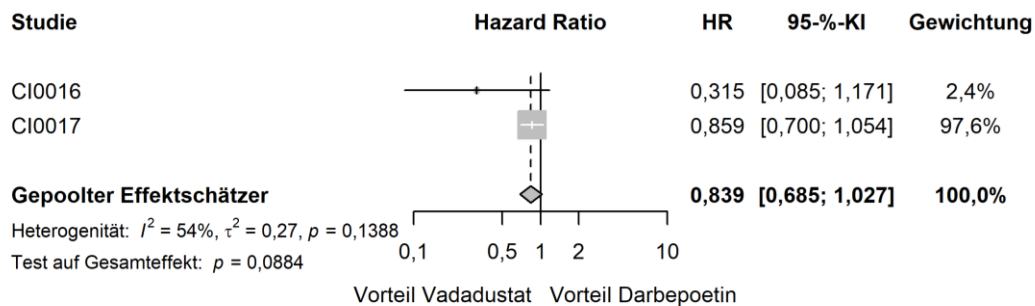


Abbildung 4-73: Forest Plots der Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache“ – Subgruppenmerkmal „TSAT zu Baseline < / ≥ 30 %“

a) TSAT zu Baseline < 30 %; b) TSAT zu Baseline ≥ 30 %.

Tabelle 4-156: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „TSAT zu Baseline < / ≥ 30 %“

Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache (Wochen)					
Subgruppe: TSAT zu Baseline < / ≥ 30 %, Interaktions-p-Wert: 0,0429					
Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	HR [95%-KI]	p-Wert
< dem Median der TSAT zu Baseline (30 %)					
Vadadustat	620	115 (18,6)	505 (81,4)	1,19 [0,91; 1,56]	0,2087
Darbepoetin	614	100 (16,3)	514 (83,7)		
≥ dem Median der TSAT zu Baseline (30 %)					
Vadadustat	1324	176 (13,3)	1148 (86,7)	0,84 [0,69; 1,03]	0,0884
Darbepoetin	1341	210 (15,7)	1131 (84,3)		



Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache (Wochen)					
Subgruppe: TSAT zu Baseline $\leq / \geq 30\%$ , Interaktions-p-Wert: 0,0429					
Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	HR [95-%-KI]	p-Wert
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum Hazard Ratio, Berechnung des Hazard Ratios mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>					
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall					

#### 4.3.1.3.2.1.2 Zeit bis zum kardiovaskulären Tod

Für den Endpunkt „Zeit bis zum kardiovaskulären Tod“ zeigt sich in der Studie CI-0016 für das Subgruppenmerkmal „C-reaktives Protein zu Baseline  $\leq / > 0,6$  mg/dl“ ein signifikanter Interaktionsterm. Die Effektschätzer sind nicht gleichgerichtet, jedoch ist der Behandlungsunterschied zwischen Vadadustat und Darbepoetin in keiner der Gruppen signifikant. Zudem zeigen sich keine entsprechenden signifikanten Interaktionen im Rahmen der Studie CI-0017 bzw. der meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien. Folglich wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das genannte Subgruppenmerkmal ausgegangen.

#### Studie CI-0016

Tabelle 4-157: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum kardiovaskulären Tod“ aus der Studie CI-0016 – Subgruppenmerkmal „C-reaktives Protein zu Baseline  $\leq / > 0,6$  mg/dl“

CI-0016 - Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache (Wochen) - Kardiovaskulärer Tod							
Subgruppe: C-reaktives Protein zu Baseline $\leq / > 0,6$ mg/dl, Interaktions-p-Wert: 0,0085							
Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	CIF W52 [95-%-KI]	CIF W104 [95-%-KI]	CIF W156 [95-%-KI]	HR [95-%-KI] p-Wert
$\leq 0,6$ mg/dl							
Vadadustat	116	3 (2,6)	113 (97,4)	0,03 [0,01; 0,08]	0,03 [0,01; 0,08]	0,03 [0,01; 0,08]	0,45 [0,11; 1,81] 0,2123
Darbepoetin	119	7 (5,9)	112 (94,1)	0,03 [0,01; 0,08]	0,10 [0,04; 0,19]	0,10 [0,04; 0,19]	
$> 0,6$ mg/dl							
Vadadustat	60	6 (10,0)	54 (90,0)	0,10 [0,04; 0,19]	0,10 [0,04; 0,19]	NA [NA; NA]	7,51 [1,56; 36,08] 0,1523
Darbepoetin	66	3 (4,5)	63 (95,5)	0,02 [0,00; 0,07]	0,04 [0,01; 0,12]	0,15 [0,02; 0,42]	

<b>CI-0016 - Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache (Wochen) - Kardiovaskulärer Tod</b>							
<b>Subgruppe: C-reaktives Protein zu Baseline <math>\leq / &gt; 0,6</math> mg/dl, Interaktions-p-Wert: 0,0085</b>							
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>Zensiert (%)</b>	<b>CIF W52 [95-%-KI]</b>	<b>CIF W104 [95-%-KI]</b>	<b>CIF W156 [95-%-KI]</b>	<b>HR [95-%-KI] p-Wert</b>
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Wertes mittels Gray-Test für konkurrierende Risiken, Berechnung der Hazard Ratios mittels Proportional-Subdistribution-Hazard-Regressionsmodell, Kumulative Inzidenzfunktionen (CIF) stellen die Wahrscheinlichkeit des Auftretens des Endpunktes in Konkurrenz zu den übrigen Risiken für die entsprechende Woche (W) dar</i>							
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; CIF: Kumulative Inzidenzfunktion; HR: Hazard Ratio; W: Woche; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht auswertbar							

#### 4.3.1.3.2.2 Morbidität

##### 4.3.1.3.2.2.1 Anteil der Patienten, die zwischen Baseline und Woche 52 keine Erythrozytentransfusion erhalten haben

In der Studie CI-0016 zeigt sich ein signifikanter Interaktionsterm für den Endpunkt „Anteil der Patienten, die zwischen Baseline und Woche 52 keine Erythrozytentransfusion erhalten haben“ für das Subgruppenmerkmal „Abstammung“. Während in der Subgruppe „Andere“ aufgrund zu geringer Patientenzahlen die Ermittlung eines p-Wertes zur Beurteilung des Behandlungsunterschiedes zwischen Vadadustat und Darbepoetin nicht möglich war, zeigt sich in der Subgruppe „Weiß“ kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied und in der Subgruppe „Schwarz“ ein signifikanter Vorteil für Darbepoetin. Da dieser Effekt jedoch weder in der Studie CI-0017 noch in der Meta-Analyse bestätigt werden konnte, ist eine Replizierbarkeit der Ergebnisse nicht gegeben. Somit erscheint basierend auf der Problematik des multiplen Testens von einem Fehler 1. Art als wahrscheinlich. Folglich wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes im genannten Endpunkt durch das Subgruppenmerkmal „Abstammung“ ausgegangen.

Darüber hinaus zeigt sich in der Meta-Analyse ein signifikanter Interaktionsterm für das Subgruppenmerkmal „Dialysetyp“, wobei die Effektschätzer nicht gleichgerichtet sind. In der Subgruppe der Hämodialyse-Patienten zeigt sich analog zur Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt, während in der Subgruppe der Peritonealdialyse-Patienten ein statistisch signifikanter Vorteil für Vadadustat vorliegt. Somit erscheint eine Effektmodifikation durch das genannte Subgruppenmerkmal möglich, jedoch gilt es dabei folgende Unsicherheiten zu beachten. Gemäß der allgemeinen Methoden des IQWiG können durch multiples Testen falsch positive Ergebnisse auftreten, wobei insbesondere nicht *a priori* geplante Analysen, wie die hier betrachtete, generell keinen Beweischarakter haben [33]. Da die Randomisierung nicht nach dem Subgruppenmerkmal „Dialysetyp“ stratifiziert war, können sich zudem die prognostischen Faktoren unterscheiden [33]. So weisen Patienten in der Gruppe der Peritonealdialyse-Patienten im Vadadustat-Arm ein geringeres Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen im Vergleich zu Peritonealdialyse-Patienten im Darbepoetin-Arm auf [38]. Somit ist die Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen innerhalb der Subgruppe gefährdet, sodass (nicht) vorhandene Unterschiede allein durch die Imbalance bedingt werden [33]. Schließlich kann die Replizierbarkeit der Ergebnisse nicht bestätigt werden, da eine signifikante Interaktion ausschließlich in der meta-analytischen Auswertung, nicht jedoch in den Einzelstudien vorliegt. Insgesamt betrachtet wird somit von keiner Modifikation des Behandlungseffektes ausgegangen.

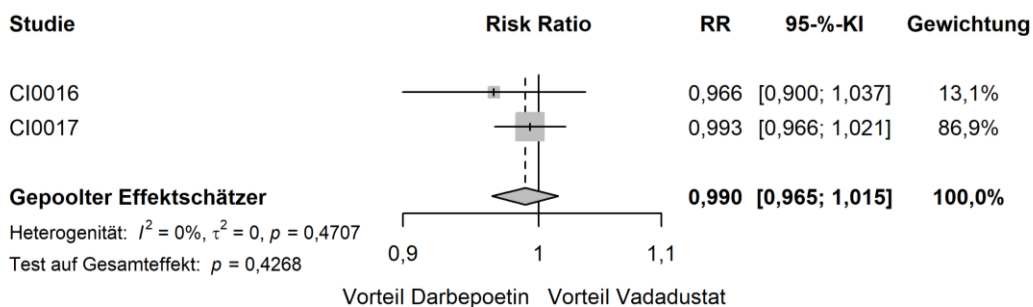
**Studie CI-0016**

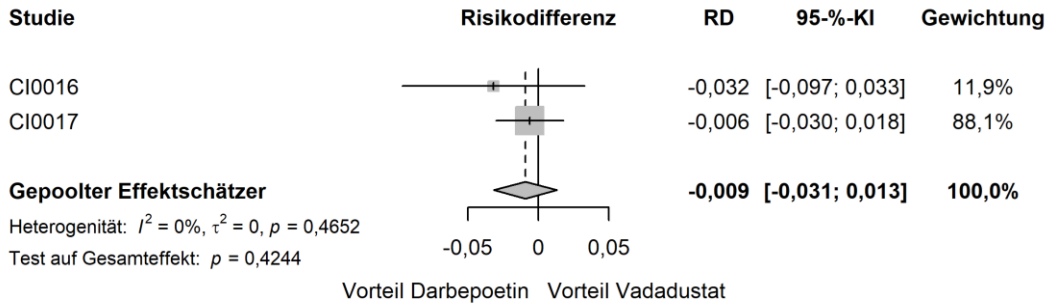
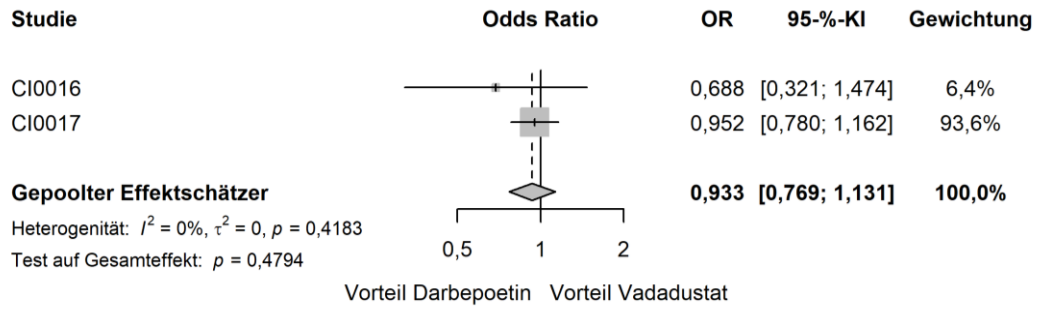
Tabelle 4-158: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Anteil der Patienten, die zwischen Baseline und Woche 52 keine Erythrozytentransfusion erhalten haben“ aus der Studie CI-0016 – Subgruppenmerkmal „Abstammung“

<b>CI-0016 - Anteil der Patienten, die zwischen Baseline und Woche 52 keine Erythrozytentransfusion erhalten haben</b>						
<b>Subgruppe: Abstammung, Interaktions-p-Wert: 0,0183</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95%-KI]</b>	<b>OR [95%-KI]</b>	<b>RD [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Andere</b>						
Vadadustat	14	13 (92,9)	1,00 [1,00; 1,00]	NA [NA; NA]	-0,07 [-0,23; 0,08]	NA
Darbepoetin	10	10 (100,0)				
<b>Schwarz</b>						
Vadadustat	38	35 (92,1)	1,25 [1,00; 1,56]	6,70 [1,19; 37,92]	0,15 [-0,04; 0,34]	<b>0,0227</b>
Darbepoetin	35	27 (77,1)				
<b>Weiß</b>						
Vadadustat	127	111 (87,4)	0,95 [0,88; 1,02]	0,52 [0,21; 1,28]	-0,06 [-0,14; 0,02]	0,1582
Darbepoetin	141	132 (93,6)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR und OR und unstratifizierte Berechnung von RD, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation</i>						
ITT: Intention-to-treat; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht auswertbar						

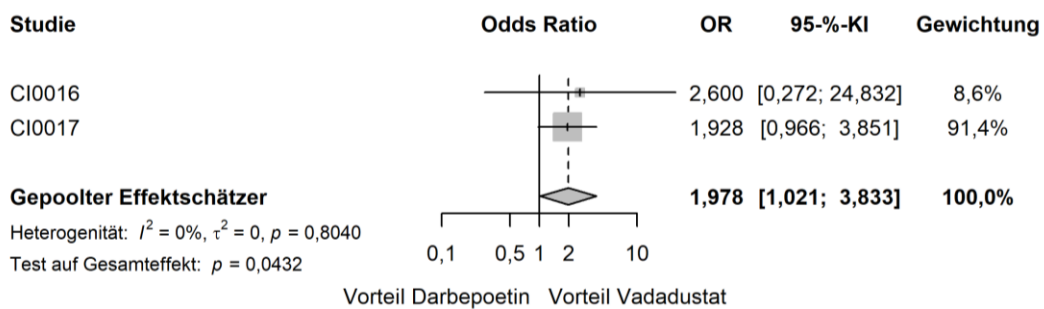
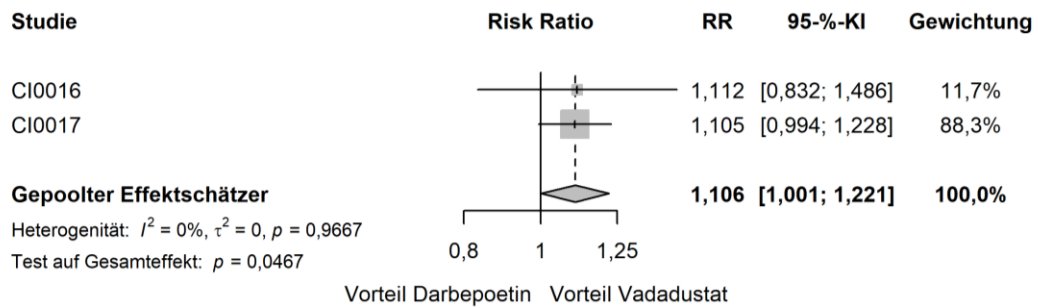
**Meta-Analyse**

a)





b)



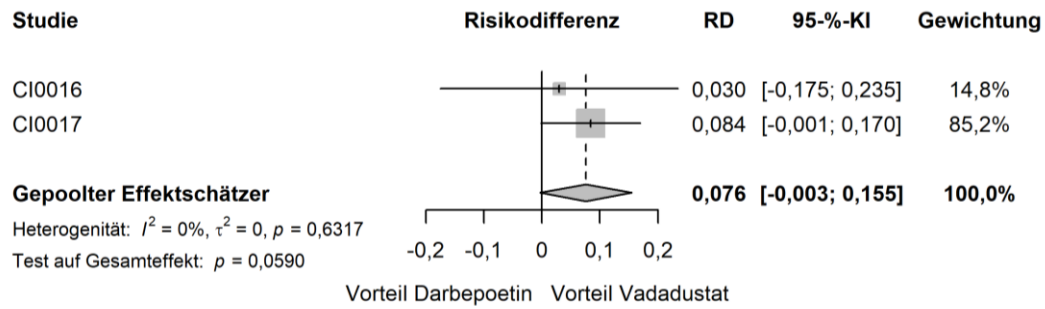


Abbildung 4-74: Forest Plots der Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patienten, die zwischen Baseline und Woche 52 keine Erythrozytentransfusion erhalten haben“ – Subgruppenmerkmal „Dialysetyp“

a) Hämodialyse; b) Peritonealdialyse.

Tabelle 4-159: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Anteil der Patienten, die zwischen Baseline und Woche 52 keine Erythrozytentransfusion erhalten haben“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „Dialysetyp“

Anteil der Patienten, die zwischen Baseline und Woche 52 keine Erythrozytentransfusion erhalten haben						
Subgruppe: Dialysetyp, Interaktions-p-Wert: 0,0336						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
Hämodialyse						
Vadadustat	1793	1541 (86,0)	0,99 [0,96; 1,02]	0,93 [0,77; 1,13]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,4268
Darbepoetin	1797	1560 (86,8)				
Peritonealdialyse						
Vadadustat	152	135 (88,8)	1,11 [1,00; 1,22]	1,98 [1,02; 3,83]	0,08 [0,00; 0,15]	<b>0,0467</b>
Darbepoetin	157	127 (80,9)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifizierte Berechnung der Effektschätzer RR und OR und unstratifizierte Berechnung von RD, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation</i>						
ITT: Intention-to-treat; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

### 4.3.1.3.2.3 Sicherheit

#### 4.3.1.3.2.3.1 Unerwünschte Ereignisse (UE)

##### 4.3.1.3.2.3.1.1 UE (Gesamtrate)

Für den Endpunkt „UE (Gesamtrate)“ zeigen sich sowohl in der Studie CI-0017 als auch in der Meta-Analyse signifikante Interaktionsterme für das Subgruppenmerkmal „Dialysetyp“. Die Effektschätzer sind dabei gleichgerichtet. Während in der Subgruppe der Hämodialyse-Patienten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Vadadustat- und dem Darbepoetin-Arm besteht, zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Vadadustat in der Subgruppe der Peritonealdialyse-Patienten. Obwohl eine Effektmodifikation durch das genannte Subgruppenmerkmal möglich erscheint, gilt es zu beachten, dass gemäß der allgemeinen Methoden des IQWiG durch multiples Testen falsch positive Ergebnisse auftreten können und insbesondere nicht *a priori* geplante Analysen, wie die hier betrachtete, generell keinen Beweischarakter haben [33]. Da die Randomisierung nicht nach dem Subgruppenmerkmal „Dialysetyp“ stratifiziert war, können sich zudem die prognostischen Faktoren unterscheiden [33]. So weisen Patienten in der Gruppe der Peritonealdialyse-Patienten im Vadadustat-Arm ein geringeres Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen im Vergleich zu Peritonealdialyse-Patienten im Darbepoetin-Arm auf [38]. Somit ist die Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen innerhalb der Subgruppe gefährdet, sodass (nicht) vorhandene Unterschiede allein durch die Imbalance bedingt werden [33]. Obgleich der beschriebene Effekt ebenfalls bei den Endpunkten „Schwere UE (Gesamtrate)“ und „SUE (Gesamtrate)“ zu beobachten ist, ist es wahrscheinlich, dass diese Wiederholung auf der starken Verknüpfung der Endpunkte basiert und somit bei allen genannten Endpunkten ein zufälliges Ergebnis darstellt. Insgesamt betrachtet wird somit von keiner Modifikation des Behandlungseffektes ausgegangen.

#### Studie CI-0017

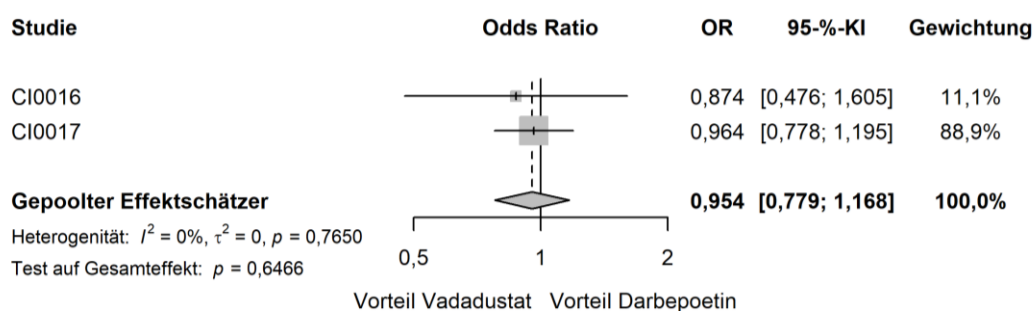
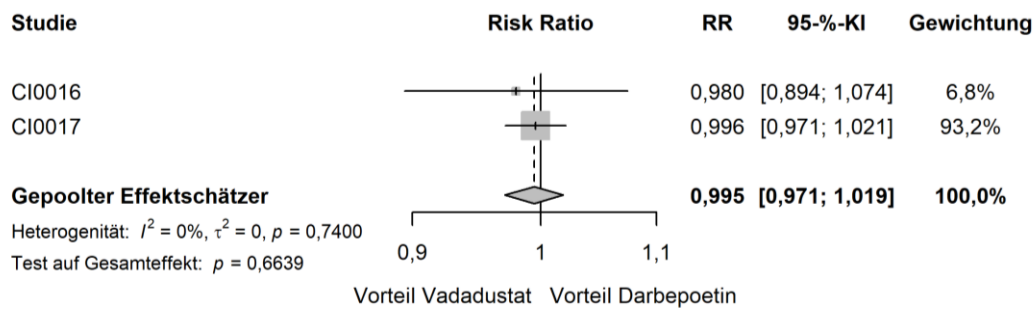
Tabelle 4-160: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „UE (Gesamtrate)“ aus der Studie CI-0017 – Subgruppenmerkmal „Dialysetyp“

CI-0017 - UE (Gesamtrate)						
Subgruppe: Dialysetyp, Interaktions-p-Wert: 0,0253						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
Hämodialyse						
Vadadustat	1636	1444 (88,3)	1,00 [0,97; 1,02]	0,96 [0,78; 1,20]	0,00 [-0,03; 0,02]	0,7428
Darbepoetin	1628	1443 (88,6)				

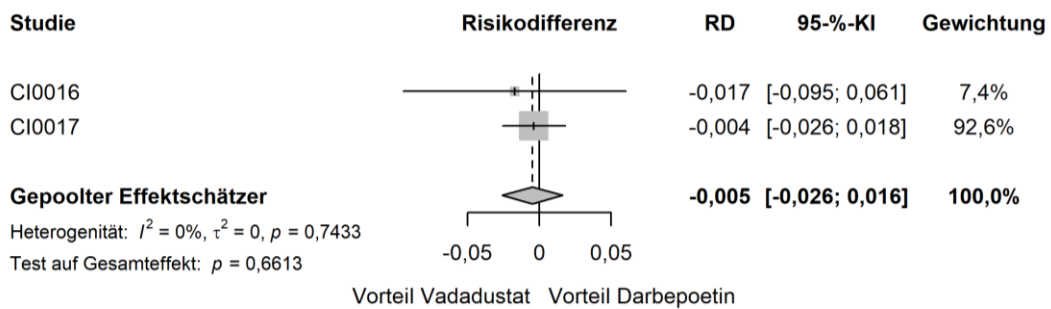
CI-0017 - UE (Gesamtrate)						
Subgruppe: Dialysetyp, Interaktions-p-Wert: 0,0253						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
Peritonealdialyse						
Vadadustat	131	117 (89,3)	0,92 [0,86; 0,98]	0,24 [0,08; 0,76]	-0,08 [-0,14; -0,02]	<b>0,0130</b>
Darbepoetin	141	137 (97,2)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Fisher-Test, unstratifizierte Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR and RD) mittels Vierfeldertafel, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

### Meta-Analyse

a)







b)

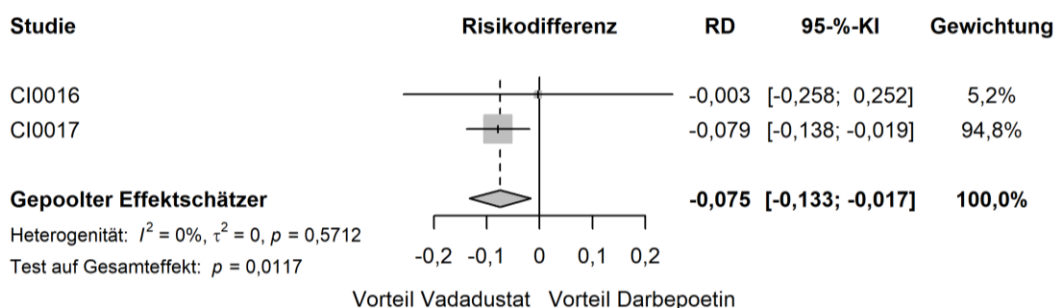
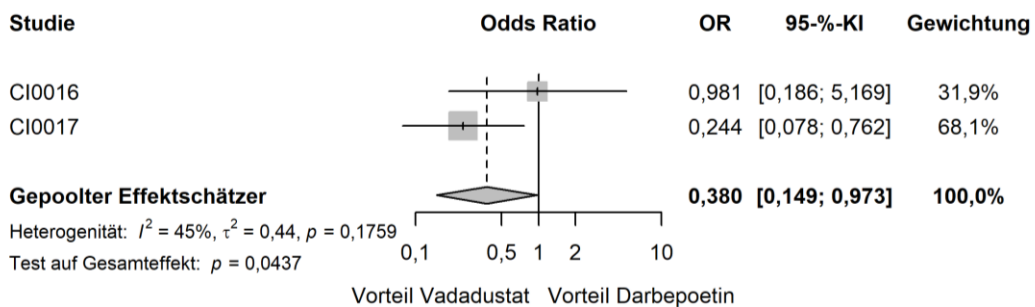
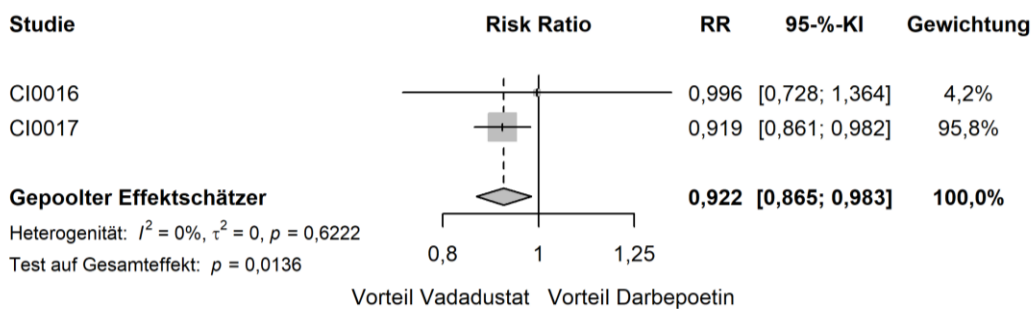


Abbildung 4-75: Forest Plots der Meta-Analyse für den Endpunkt „UE (Gesamtrate)“ – Subgruppenmerkmal „Dialysetyp“

a) Hämodialyse; b) Peritonealdialyse.

Tabelle 4-161: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „UE (Gesamtrate)“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „Dialysetyp“

UE (Gesamtrate)						
Subgruppe: Dialysetyp, Interaktions-p-Wert: 0,0307						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
Hämodialyse						
Vadadustat	1793	1576 (87,9)	0,99 [0,97; 1,02]	0,95 [0,78; 1,17]	0,00 [-0,03; 0,02]	0,6639
Darbepoetin	1797	1588 (88,4)				
Peritonealdialyse						
Vadadustat	152	134 (88,2)	0,92 [0,86; 0,98]	0,38 [0,15; 0,97]	-0,07 [-0,13; -0,02]	<b>0,0136</b>
Darbepoetin	157	150 (95,5)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum RR, Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

#### 4.3.1.3.2.3.1.2 UE auf Ebene der SOC und PT

Für UE auf Ebene der SOC und PT zeigt sich in der Studie CI-0016, der Studie CI-0017 sowie der Meta-Analyse eine Vielzahl an signifikanten Interaktionstermen. Da jedoch kein systematisches Auftreten bestimmter signifikanter Interaktionen identifiziert wurde, wird von zufälligen Ergebnissen als Resultat des multiplen Testens und somit von keiner Modifikation des Behandlungseffektes durch bestimmte Subgruppenmerkmale ausgegangen.

**Studie CI-0016**

Tabelle 4-162: Subgruppenanalysen aus der Studie CI-0016 für UE auf Ebene des SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Subgruppenmerkmal „Ethnizität“

<b>CI-0016 - UE (Gesamtrate)</b>						
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>						
<b>Subgruppe: Ethnizität, Interaktions-p-Wert: 0,0177</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95%-KI]</b>	<b>OR [95%-KI]</b>	<b>RD [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Hispanisch</b>						
Vadadustat	71	32 (45,1)	1,11 [0,75; 1,64]	1,20 [0,61; 2,38]	0,04 [-0,12; 0,21]	0,7279
Darbepoetin	64	26 (40,6)				
<b>Nicht-hispanisch</b>						
Vadadustat	102	37 (36,3)	0,61 [0,45; 0,82]	0,39 [0,23; 0,67]	-0,23 [-0,36; -0,10]	<b>0,0007</b>
Darbepoetin	118	70 (59,3)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Fisher-Test, unstratifizierte Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Vierfeldertafel, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

Tabelle 4-163: Subgruppenanalysen aus der Studie CI-0016 für UE auf Ebene des PT: Pruritus – Subgruppenmerkmal „Bluthochdruck“

<b>CI-0016 - UE (Gesamtrate)</b>						
<b>SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - PT: Pruritus</b>						
<b>Subgruppe: Bluthochdruck, Interaktions-p-Wert: 0,0490</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95%-KI]</b>	<b>OR [95%-KI]</b>	<b>RD [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Nein</b>						
Vadadustat	13	1 (7,7)	4,29 [0,19; 97,73]	4,68 [0,18; 124,18]	0,08 [-0,07; 0,22]	0,4063
Darbepoetin	19	0 (0,0)				
<b>Ja</b>						
Vadadustat	166	1 (0,6)	0,10 [0,01; 0,78]	0,10 [0,01; 0,75]	-0,05 [-0,09; -0,02]	<b>0,0105</b>
Darbepoetin	167	10 (6,0)				

CI-0016 - UE (Gesamtrate)						
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - PT: Pruritus						
Subgruppe: Bluthochdruck, Interaktions-p-Wert: 0,0490						
Behandlung	N	n (%)	RR [95-%-KI]	OR [95-%-KI]	RD [95-%-KI]	p-Wert
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Fisher-Test, unstratifizierte Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Vierfeldertafel, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

### Studie CI-0017

Für UE auf Ebene der SOC und PT zeigt der Studie CI-0017, welche eine etwa 10-fach größere Studienpopulation im Vergleich zur Studie CI-0016 umfasste, eine Vielzahl an signifikanten Interaktionstermen.

Tabelle 4-164: Subgruppenanalysen aus der Studie CI-0017 für UE auf Ebene des SOC: Herzerkrankungen – Subgruppenmerkmal „NYHA-Herzinsuffizienzklasse bei Baseline“

CI-0017 - UE (Gesamtrate)						
SOC: Herzerkrankungen						
Subgruppe: NYHA-Herzinsuffizienzklasse bei Baseline, Interaktions-p-Wert: 0,0455						
Behandlung	N	n (%)	RR [95-%-KI]	OR [95-%-KI]	RD [95-%-KI]	p-Wert
0 und I						
Vadadustat	1538	338 (22,0)	0,81 [0,72; 0,92]	0,76 [0,64; 0,89]	-0,05 [-0,08; -0,02]	<b>0,0011</b>
Darbepoetin	1540	417 (27,1)				
II und III						
Vadadustat	230	88 (38,3)	1,07 [0,84; 1,36]	1,11 [0,76; 1,62]	0,02 [-0,06; 0,11]	0,6292
Darbepoetin	229	82 (35,8)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Fisher-Test, unstratifizierte Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Vierfeldertafel, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

Tabelle 4-165: Subgruppenanalysen aus der Studie CI-0017 für UE auf Ebene des SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes – Subgruppenmerkmal „Dialysotyp“

CI-0017 - UE (Gesamtrate)						
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Subgruppe: Dialysetyp, Interaktions-p-Wert: 0,0296						
Behandlung	N	n (%)	RR [95-%-KI]	OR [95-%-KI]	RD [95-%-KI]	p-Wert
Hämodialyse						
Vadadustat	1636	672 (41,1)	1,13 [1,04; 1,23]	1,22 [1,06; 1,40]	0,05 [0,01; 0,08]	<b>0,0063</b>
Darbepoetin	1628	592 (36,4)				
Peritonealdialyse						
Vadadustat	131	53 (40,5)	0,83 [0,63; 1,08]	0,71 [0,44; 1,15]	-0,08 [-0,20; 0,03]	0,1803
Darbepoetin	141	69 (48,9)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Fisher-Test, unstratifizierte Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Vierfeldertafel, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

Tabelle 4-166: Subgruppenanalysen aus der Studie CI-0017 für UE auf Ebene des PT: Dyspepsie – Subgruppenmerkmal „Ferritin zu Baseline  $< / \geq 754$  ng/ml“

CI-0017 - UE (Gesamtrate)						
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - PT: Dyspepsie						
Subgruppe: Ferritin zu Baseline $< / \geq 754$ ng/ml, Interaktions-p-Wert: 0,0309						
Behandlung	N	n (%)	RR [95-%-KI]	OR [95-%-KI]	RD [95-%-KI]	p-Wert
< dem Median von Ferritin zu Baseline (754 ng/ml)						
Vadadustat	875	24 (2,7)	3,50 [1,52; 8,08]	3,57 [1,53; 8,33]	0,02 [0,01; 0,03]	<b>0,0018</b>
Darbepoetin	893	7 (0,8)				
$\geq$ dem Median von Ferritin zu Baseline (754 ng/ml)						
Vadadustat	892	12 (1,4)	0,98 [0,44; 2,17]	0,98 [0,44; 2,20]	0,00 [-0,01; 0,01]	1,0000
Darbepoetin	876	12 (1,4)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Fisher-Test, unstratifizierte Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Vierfeldertafel, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						

CI-0017 - UE (Gesamtrate)						
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - PT: Dyspepsie						
Subgruppe: Ferritin zu Baseline $</\geq$ 754 ng/ml, Interaktions-p-Wert: 0,0309						
Behandlung	N	n (%)	RR [95-%-KI]	OR [95-%-KI]	RD [95-%-KI]	p-Wert
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

Tabelle 4-167: Subgruppenanalysen aus der Studie CI-0017 für UE auf Ebene des PT: Zahnschmerzen – Subgruppenmerkmal „Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung“

CI-0017 - UE (Gesamtrate)						
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - PT: Zahnschmerzen						
Subgruppe: Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung, Interaktions-p-Wert: 0,0305						
Behandlung	N	n (%)	RR [95-%-KI]	OR [95-%-KI]	RD [95-%-KI]	p-Wert
Nein						
Vadadustat	903	4 (0,4)	0,20 [0,07; 0,57]	0,19 [0,07; 0,57]	-0,02 [-0,03; -0,01]	<b>0,0011</b>
Darbepoetin	841	19 (2,3)				
Ja						
Vadadustat	865	8 (0,9)	0,95 [0,37; 2,46]	0,95 [0,37; 2,48]	0,00 [-0,01; 0,01]	1,0000
Darbepoetin	928	9 (1,0)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Fisher-Test, unstratifizierte Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Vierfeldertafel, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

Tabelle 4-168: Subgruppenanalysen aus der Studie CI-0017 für UE auf Ebene des PT: Asthenie – Subgruppenmerkmal „Diabetes mellitus“

CI-0017 - UE (Gesamtrate)						
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - PT: Asthenie						
Subgruppe: Diabetes mellitus, Interaktions-p-Wert: 0,0049						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
Nein						
Vadadustat	802	43 (5,4)	2,77 [1,55; 4,94]	2,87 [1,58; 5,21]	0,03 [0,01; 0,06]	<b>0,0003</b>
Darbepoetin	775	15 (1,9)				
Ja						
Vadadustat	966	45 (4,7)	1,01 [0,67; 1,50]	1,01 [0,66; 1,53]	0,00 [-0,02; 0,02]	1,0000
Darbepoetin	994	46 (4,6)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Fisher-Test, unstratifizierte Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Vierfeldertafel, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

Tabelle 4-169: Subgruppenanalysen aus der Studie CI-0017 für UE auf Ebene des PT: Thrombosierung einer arteriovenösen Fistel – Subgruppenmerkmal „Alter“

CI-0017 - UE (Gesamtrate)						
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen - PT: Thrombosierung einer arteriovenösen Fistel						
Subgruppe: Alter, Interaktions-p-Wert: 0,0429						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
< 65 Jahre						
Vadadustat	1160	75 (6,5)	1,70 [1,18; 2,44]	1,75 [1,19; 2,56]	0,03 [0,01; 0,05]	<b>0,0046</b>
Darbepoetin	1157	44 (3,8)				
≥ 65 Jahre						
Vadadustat	608	31 (5,1)	0,92 [0,57; 1,47]	0,91 [0,55; 1,51]	0,00 [-0,03; 0,02]	0,7990
Darbepoetin	612	34 (5,6)				

CI-0017 - UE (Gesamtrate)						
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen - PT: Thrombosierung einer arteriovenösen Fistel						
Subgruppe: Alter, Interaktions-p-Wert: 0,0429						
Behandlung	N	n (%)	RR [95-%-KI]	OR [95-%-KI]	RD [95-%-KI]	p-Wert
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Fisher-Test, unstratifizierte Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Vierfeldertafel, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

Tabelle 4-170: Subgruppenanalysen aus der Studie CI-0017 für UE auf Ebene des PT: Gemütszustand verändert – Subgruppenmerkmal „Hb-Wert zu Baseline  $</\geq 10,0$  g/dl“

CI-0017 - UE (Gesamtrate)						
SOC: Psychiatrische Erkrankungen - PT: Gemütszustand verändert						
Subgruppe: Hb-Wert zu Baseline $</\geq 10,0$ g/dl, Interaktions-p-Wert: 0,0145						
Behandlung	N	n (%)	RR [95-%-KI]	OR [95-%-KI]	RD [95-%-KI]	p-Wert
$< 10,0$ g/dl						
Vadadustat	614	3 (0,5)	0,17 [0,05; 0,56]	0,16 [0,05; 0,56]	-0,02 [-0,04; -0,01]	<b>0,0014</b>
Darbepoetin	616	18 (2,9)				
$\geq 10,0$ g/dl						
Vadadustat	1154	20 (1,7)	0,91 [0,50; 1,66]	0,91 [0,49; 1,67]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,7586
Darbepoetin	1153	22 (1,9)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Fisher-Test, unstratifizierte Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Vierfeldertafel, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						



Tabelle 4-171: Subgruppenanalysen aus der Studie CI-0017 für UE auf Ebene des PT: Gemütszustand verändert – Subgruppenmerkmal „Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung“

CI-0017 - UE (Gesamtrate)						
SOC: Psychiatrische Erkrankungen - PT: Gemütszustand verändert						
Subgruppe: Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung, Interaktions-p-Wert: 0,0106						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
Nein						
Vadadustat	903	12 (1,3)	1,60 [0,63; 4,04]	1,60 [0,63; 4,10]	0,00 [-0,01; 0,02]	0,3625
Darbepoetin	841	7 (0,8)				
Ja						
Vadadustat	865	11 (1,3)	0,36 [0,18; 0,70]	0,35 [0,18; 0,70]	-0,02 [-0,04; -0,01]	<b>0,0020</b>
Darbepoetin	928	33 (3,6)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Fisher-Test, unstratifizierte Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Vierfeldertafel, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

Tabelle 4-172: Subgruppenanalysen aus der Studie CI-0017 für UE auf Ebene des PT: Gemütszustand verändert – Subgruppenmerkmal „TSAT zu Baseline &lt; / ≥ 35 %“

CI-0017 - UE (Gesamtrate)						
SOC: Psychiatrische Erkrankungen - PT: Gemütszustand verändert						
Subgruppe: TSAT zu Baseline < / ≥ 35 %, Interaktions-p-Wert: 0,0256						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
< dem Median der TSAT zu Baseline (35 %)						
Vadadustat	872	17 (1,9)	0,96 [0,50; 1,85]	0,96 [0,49; 1,87]	0,00 [-0,02; 0,01]	1,0000
Darbepoetin	885	18 (2,0)				
≥ dem Median der TSAT zu Baseline (35 %)						
Vadadustat	893	6 (0,7)	0,27 [0,11; 0,66]	0,27 [0,11; 0,66]	-0,02 [-0,03; 0,00]	<b>0,0020</b>
Darbepoetin	884	22 (2,5)				

CI-0017 - UE (Gesamtrate)						
SOC: Psychiatrische Erkrankungen - PT: Gemütszustand verändert						
Subgruppe: TSAT zu Baseline $</\geq 35\%$ , Interaktions-p-Wert: 0,0256						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Fisher-Test, unstratifizierte Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Vierfeldertafel, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

Tabelle 4-173: Subgruppenanalysen aus der Studie CI-0017 für UE auf Ebene des SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Subgruppenmerkmal „Alter“

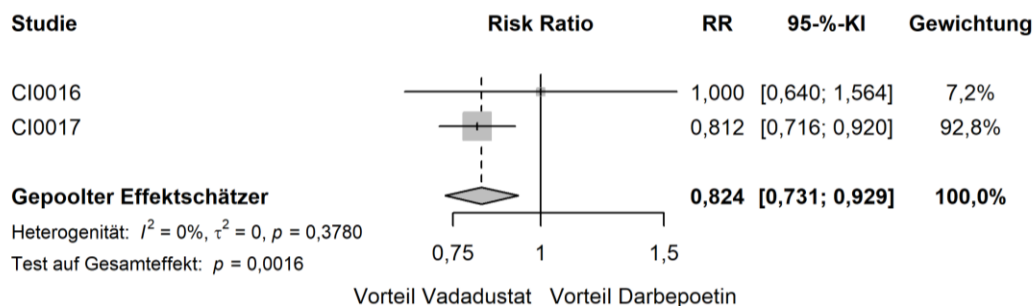
CI-0017 - UE (Gesamtrate)						
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Subgruppe: Alter, Interaktions-p-Wert: 0,0484						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
<b>&lt; 65 Jahre</b>						
Vadadustat	1160	261 (22,5)	0,77 [0,67; 0,89]	0,71 [0,59; 0,85]	-0,07 [-0,10; -0,03]	<b>0,0003</b>
Darbepoetin	1157	337 (29,1)				
<b><math>\geq 65</math> Jahre</b>						
Vadadustat	608	188 (30,9)	0,96 [0,81; 1,13]	0,94 [0,74; 1,20]	-0,01 [-0,06; 0,04]	0,6664
Darbepoetin	612	197 (32,2)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Fisher-Test, unstratifizierte Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Vierfeldertafel, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

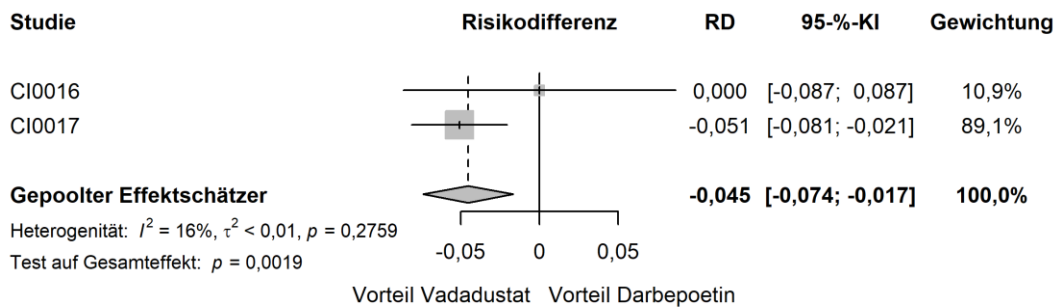
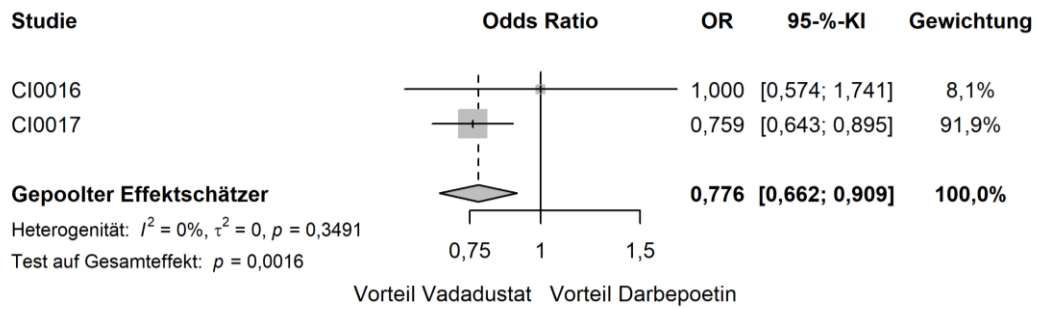
Tabelle 4-174: Subgruppenanalysen aus der Studie CI-0017 für UE auf Ebene des SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Subgruppenmerkmal „Abstammung“

CI-0017 - UE (Gesamtrate)						
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Subgruppe: Abstammung, Interaktions-p-Wert: 0,0334						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
Andere						
Vadadustat	208	57 (27,4)	0,81 [0,61; 1,07]	0,74 [0,49; 1,11]	-0,06 [-0,15; 0,02]	0,1503
Darbepoetin	236	80 (33,9)				
Schwarz						
Vadadustat	432	145 (33,6)	1,05 [0,87; 1,27]	1,07 [0,81; 1,42]	0,02 [-0,05; 0,08]	0,6658
Darbepoetin	443	142 (32,0)				
Weiß						
Vadadustat	1128	247 (21,9)	0,76 [0,66; 0,88]	0,70 [0,58; 0,85]	-0,07 [-0,10; -0,03]	<b>0,0003</b>
Darbepoetin	1090	312 (28,6)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Fisher-Test, unstratifizierte Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Vierfeldertafel, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

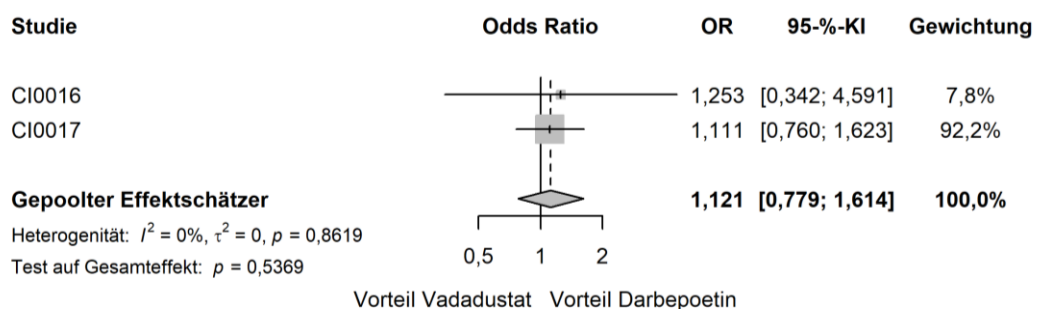
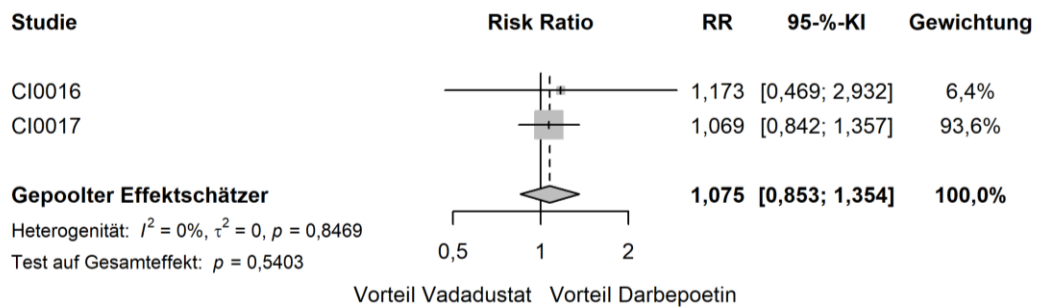
### Meta-Analyse

a)





b)



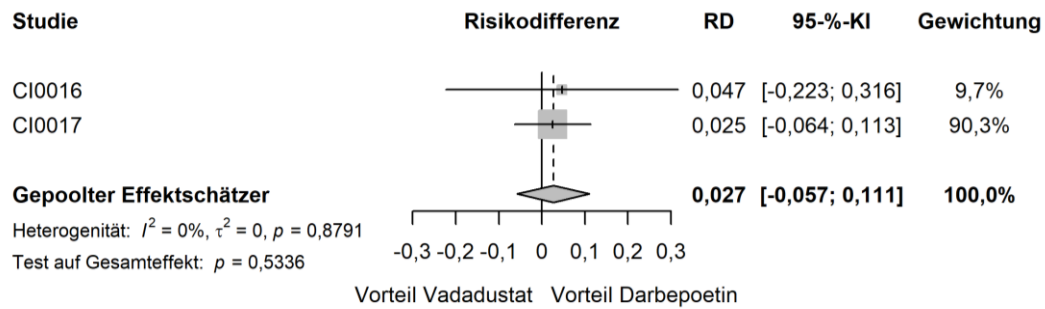


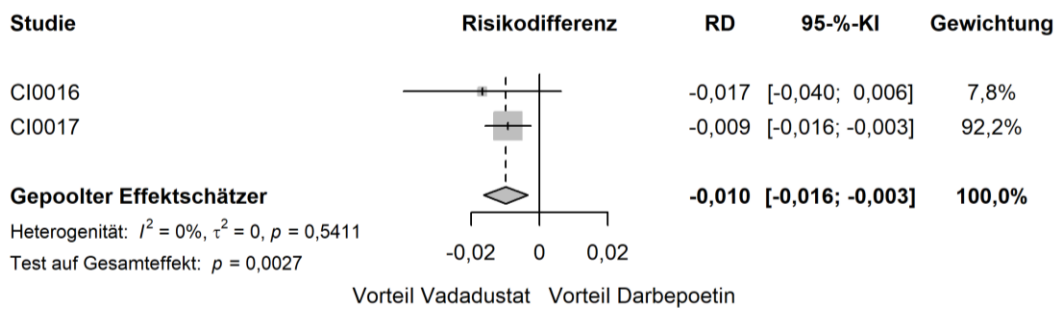
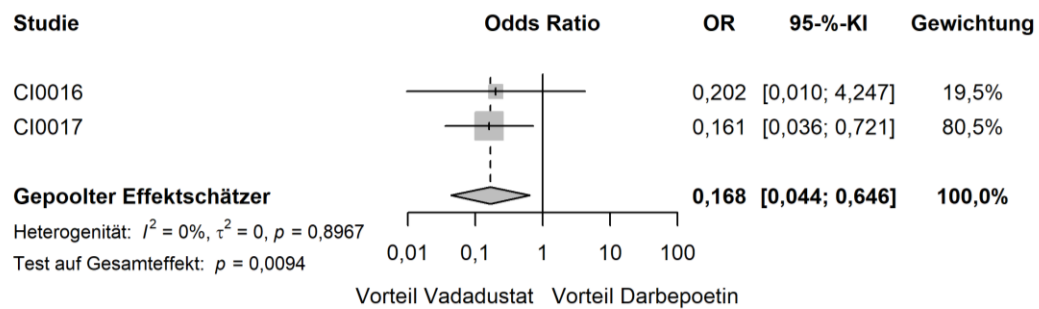
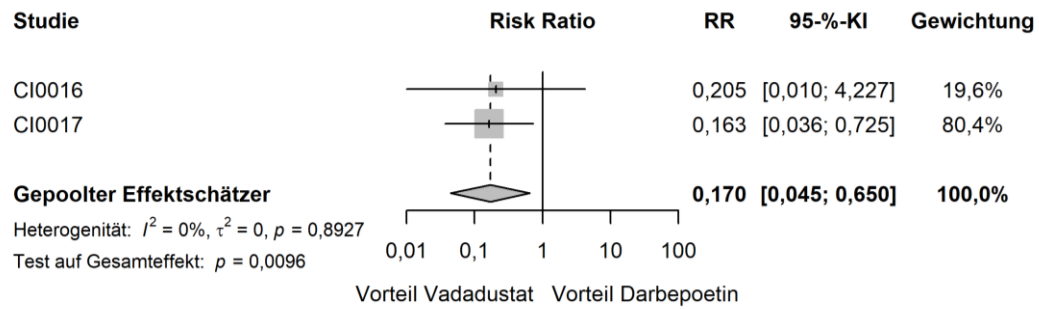
Abbildung 4-76: Forest Plots der Meta-Analyse für UE auf Ebene des SOC: Herzerkrankungen – Subgruppenmerkmal „NYHA-Herzinsuffizienzklasse“

a) NYHA-Herzinsuffizienzklasse 0 und I; b) NYHA-Herzinsuffizienzklasse II und III.

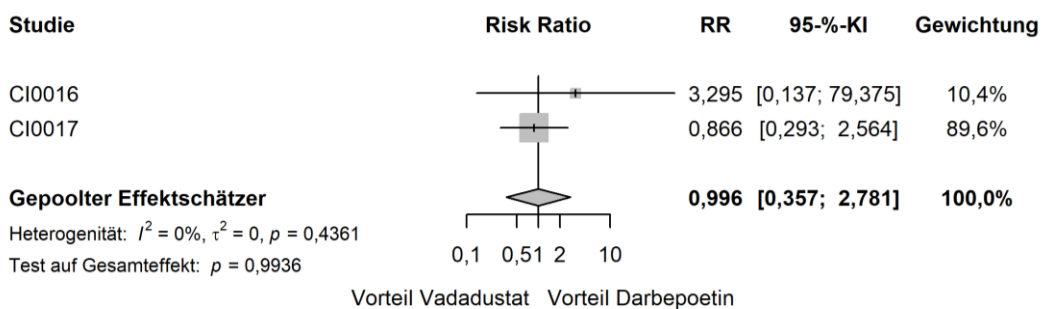
Tabelle 4-175: Subgruppenanalysen aus der meta-analytischen Zusammenfassung für UE auf Ebene des SOC: Herzerkrankungen – Subgruppenmerkmal „NYHA-Herzinsuffizienzklasse“

Meta-Analyse - SUE (Gesamtrate)						
SOC: Herzerkrankungen						
Subgruppe: NYHA-Herzinsuffizienzklasse bei Baseline, Interaktions-p-Wert: 0,0312						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
0 und I						
Vadadustat	1698	248 (14,6)	0,79 [0,68; 0,92]	0,75 [0,63; 0,91]	-0,04 [-0,06; -0,01]	<b>0,0024</b>
Darbepoetin	1700	314 (18,5)				
II und III						
Vadadustat	249	71 (28,5)	1,13 [0,85; 1,51]	1,18 [0,80; 1,76]	0,03 [-0,04; 0,11]	0,4006
Darbepoetin	255	64 (25,1)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum RR, Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

a)



b)



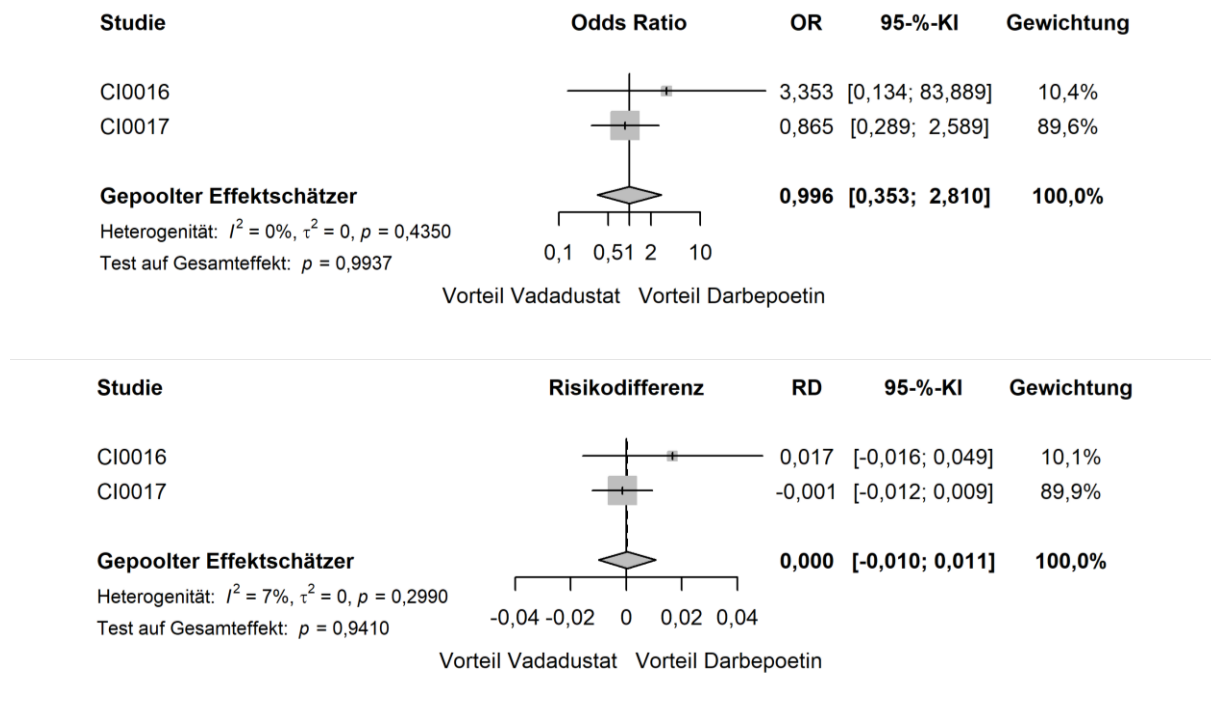


Abbildung 4-77: Forest Plots der Meta-Analyse für UE auf Ebene des PT: Perikarderguss – Subgruppenmerkmal „C-reaktives Protein zu Baseline  $\leq / > 0,6$  mg/dl“

a) C-reaktives Protein zu Baseline  $\leq 0,6$  mg/dl; b) C-reaktives Protein zu Baseline  $> 0,6$  mg/dl.

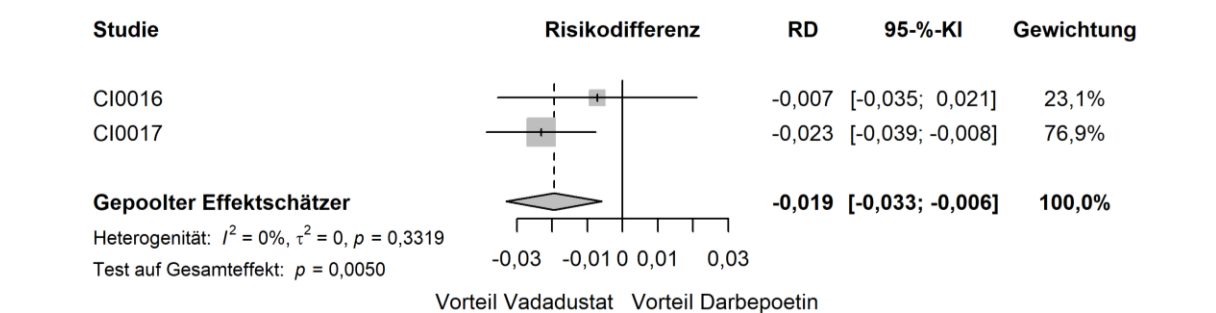
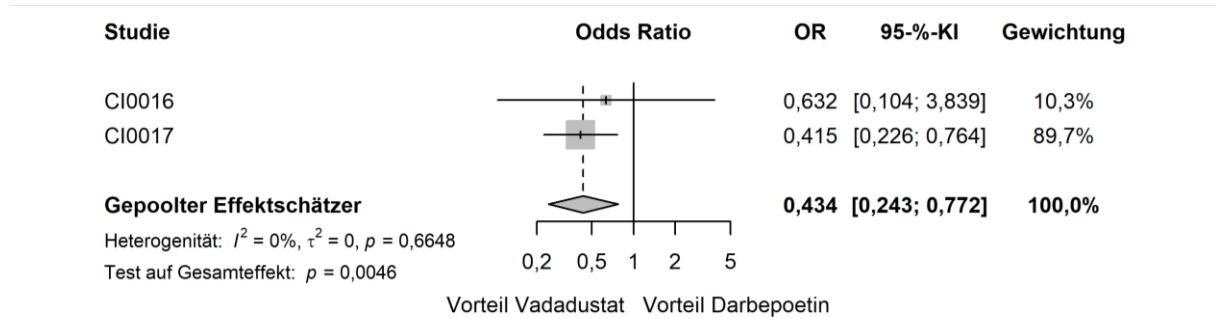
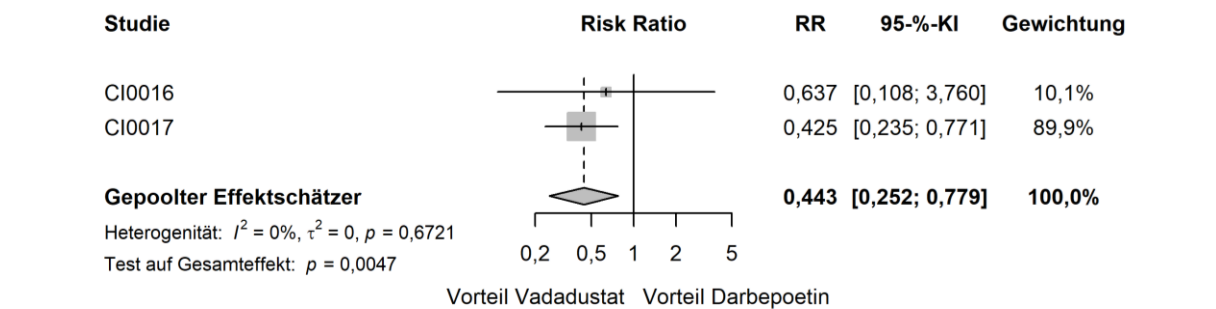
Tabelle 4-176: Subgruppenanalysen aus der meta-analytischen Zusammenfassung für UE auf Ebene des PT: Perikarderguss – Subgruppenmerkmal „C-reaktives Protein zu Baseline  $\leq / > 0,6$  mg/dl“

Meta-Analyse - UE (Gesamtrate)						
SOC: Herzerkrankungen - PT: Perikarderguss						
Subgruppe: C-reaktives Protein zu Baseline $\leq / > 0,6$ mg/dl, Interaktions-p-Wert: 0,0403						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
$\leq 0,6$ mg/dl						
Vadadustat	1223	2 (0,2)	0,17 [0,04; 0,65]	0,17 [0,04; 0,65]	-0,01 [-0,02; 0,00]	<b>0,0096</b>
Darbepoetin	1199	14 (1,2)				
$> 0,6$ mg/dl						
Vadadustat	705	7 (1,0)	1,00 [0,36; 2,78]	1,00 [0,35; 2,81]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,9936
Darbepoetin	718	7 (1,0)				

*Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum RR, Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.*

Meta-Analyse - UE (Gesamtrate)						
SOC: Herzerkrankungen - PT: Perikarderguss						
Subgruppe: C-reaktives Protein zu Baseline $\leq / > 0,6$ mg/dl, Interaktions-p-Wert: 0,0403						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

a)





b)

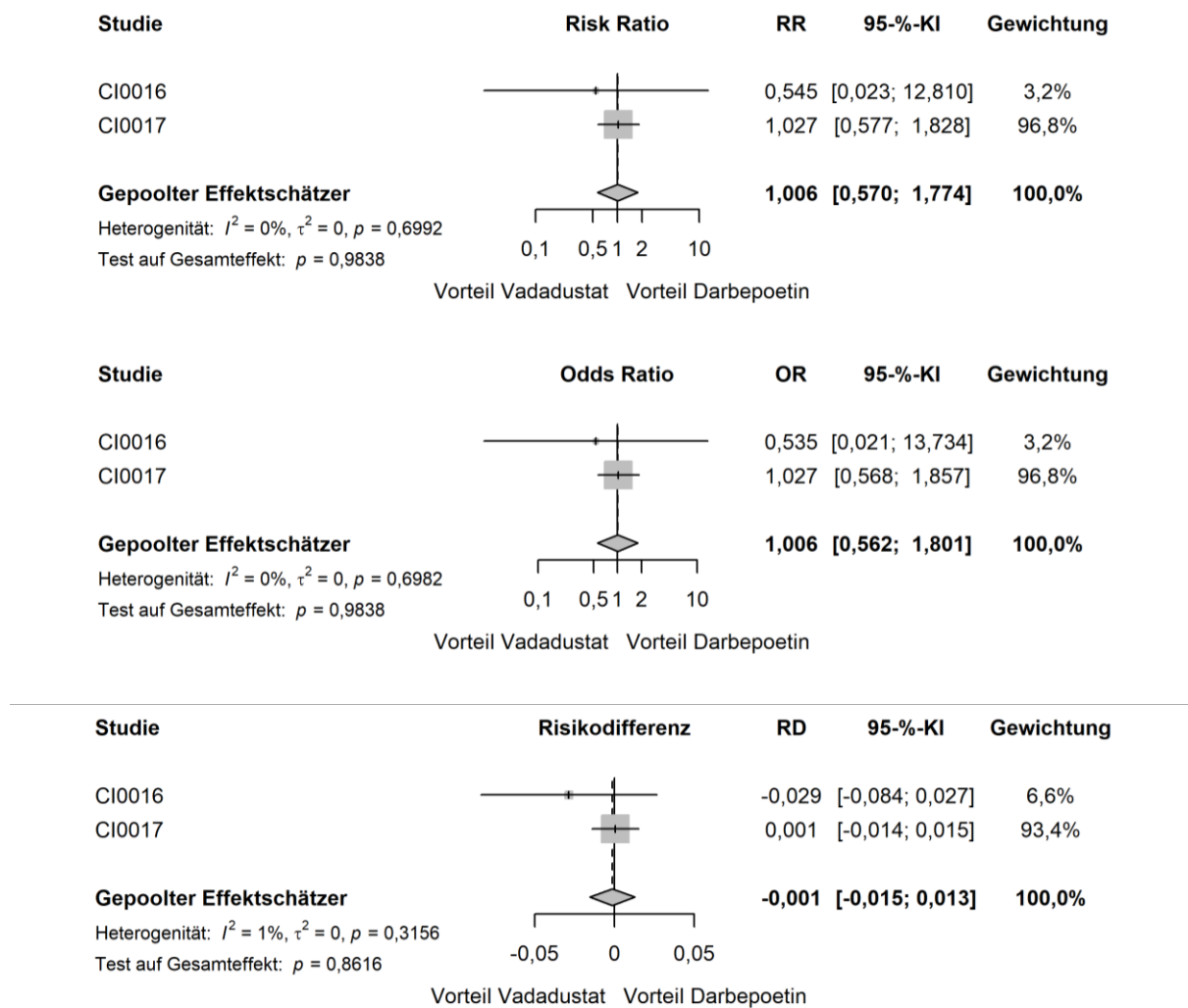


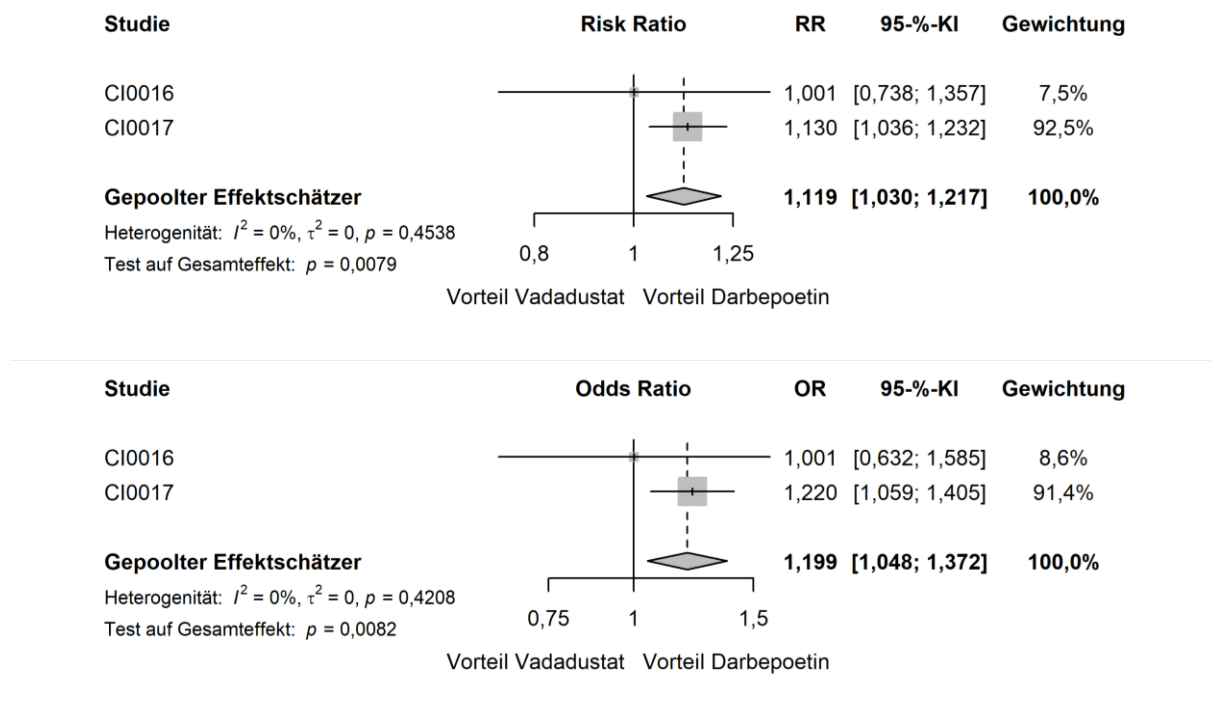
Abbildung 4-78: Forest Plots der Meta-Analyse für UE auf Ebene des SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) – Subgruppenmerkmal „Ferritin zu Baseline  $< / \geq 754$  ng/ml“

a) Ferritin zu Baseline  $< 754$  ng/ml; b) Ferritin zu Baseline  $\geq 754$  ng/ml.

Tabelle 4-177: Subgruppenanalysen aus der meta-analytischen Zusammenfassung für UE auf Ebene des SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) – Subgruppenmerkmal „Ferritin zu Baseline  $</\geq$  754 ng/ml“

Meta-Analyse - UE (Gesamtrate)						
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						
Subgruppe: Ferritin zu Baseline $</\geq$ 754 ng/ml, Interaktions-p-Wert: 0,0446						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
<b>&lt; dem Median von Ferritin zu Baseline (754 ng/ml)</b>						
Vadadustat	1033	17 (1,6)	0,44 [0,25; 0,78]	0,43 [0,24; 0,77]	-0,02 [-0,03; -0,01]	<b>0,0047</b>
Darbepoetin	1044	39 (3,7)				
<b><math>\geq</math> dem Median von Ferritin zu Baseline (754 ng/ml)</b>						
Vadadustat	913	23 (2,5)	1,01 [0,57; 1,77]	1,01 [0,56; 1,80]	0,00 [-0,02; 0,01]	0,9838
Darbepoetin	911	23 (2,5)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum RR, Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

a)



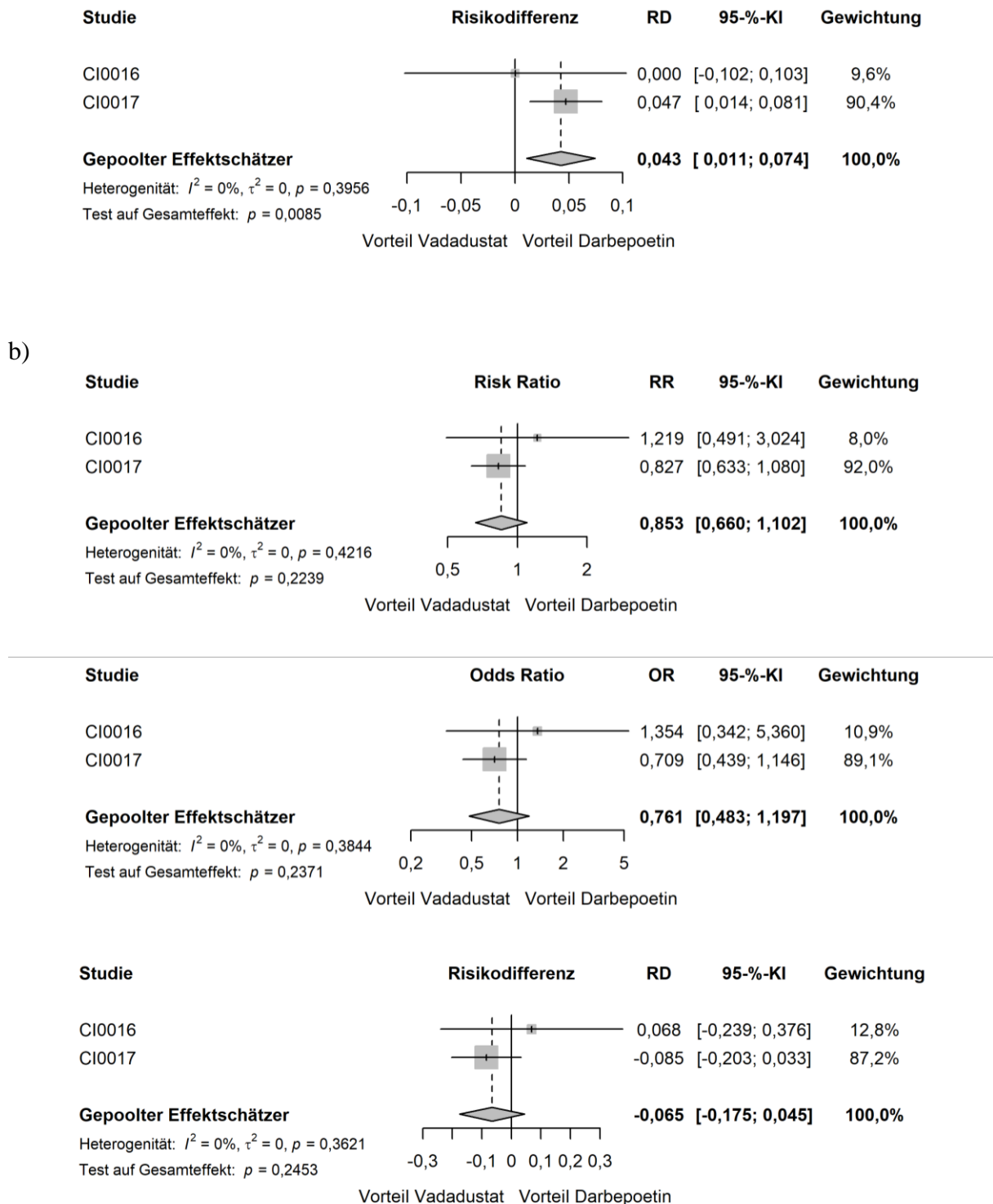


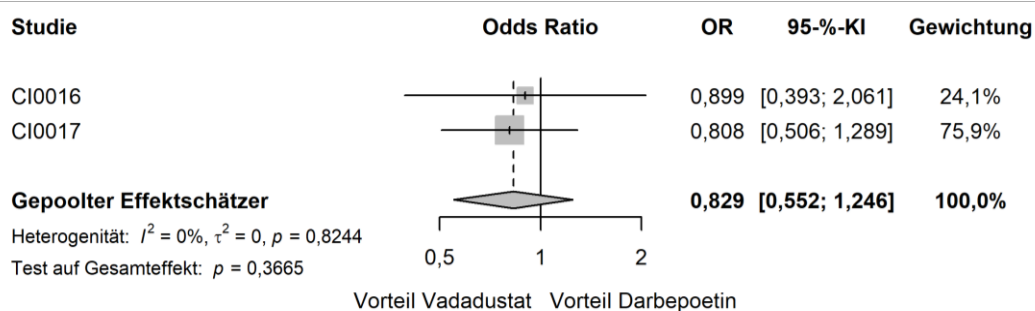
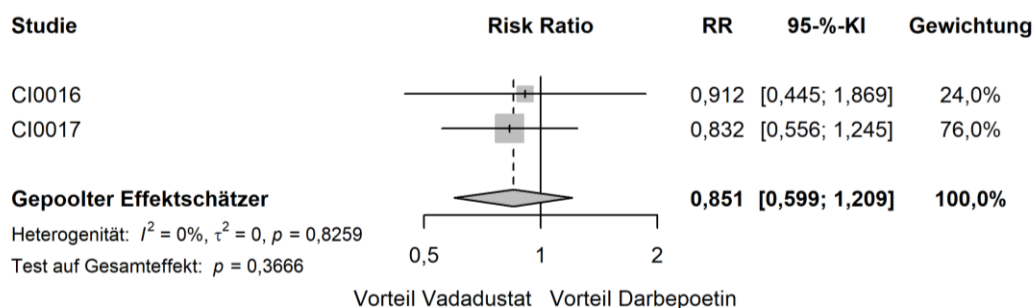
Abbildung 4-79: Forest Plots der Meta-Analyse für UE auf Ebene des SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes – Subgruppenmerkmal „Dialysetyp“

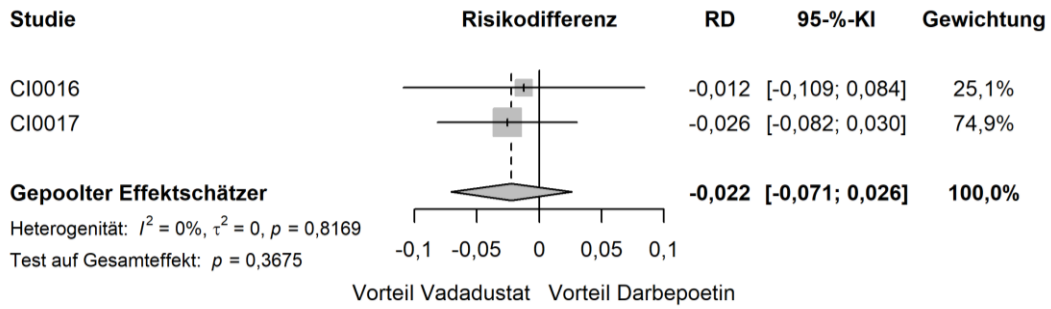
a) Hämodialyse; b) Peritonealdialyse.

Tabelle 4-178: Subgruppenanalysen aus der meta-analytischen Zusammenfassung für UE auf Ebene des SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes – Subgruppenmerkmal „Dialysetyp“

Meta-Analyse - UE (Gesamtrate)						
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Subgruppe: Dialysetyp, Interaktions-p-Wert: 0,0481						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
Hämodialyse						
Vadadustat	1793	725 (40,4)	1,12 [1,03; 1,22]	1,20 [1,05; 1,37]	0,04 [0,01; 0,07]	<b>0,0079</b>
Darbepoetin	1797	649 (36,1)				
Peritonealdialyse						
Vadadustat	152	61 (40,1)	0,85 [0,66; 1,10]	0,76 [0,48; 1,20]	-0,07 [-0,18; 0,04]	0,2239
Darbepoetin	157	74 (47,1)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum RR, Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

a)





b)

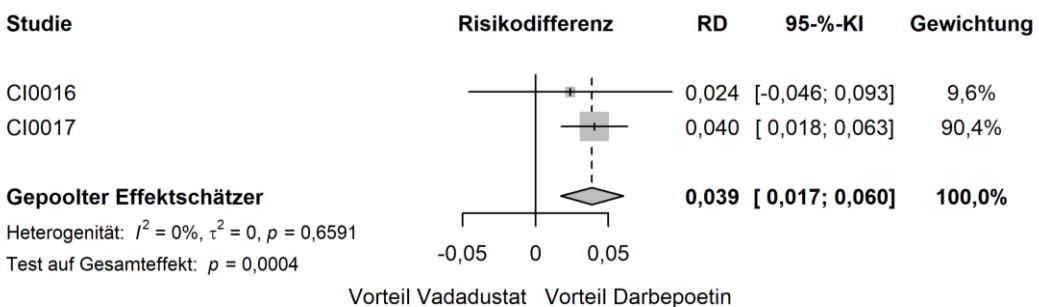
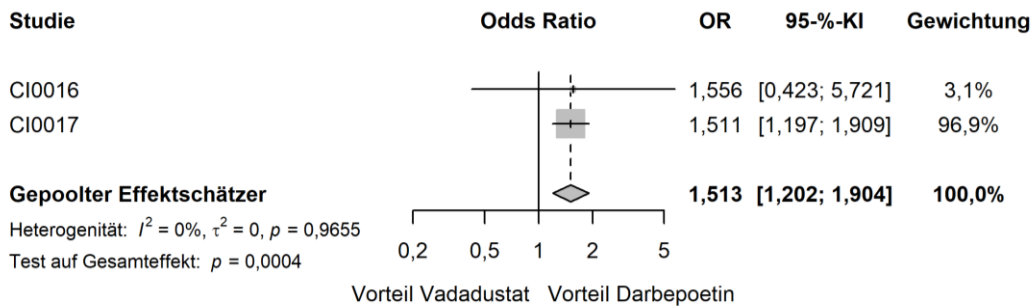
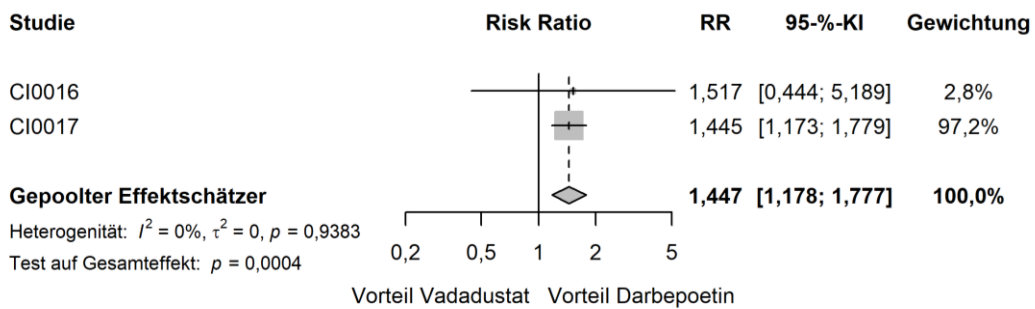


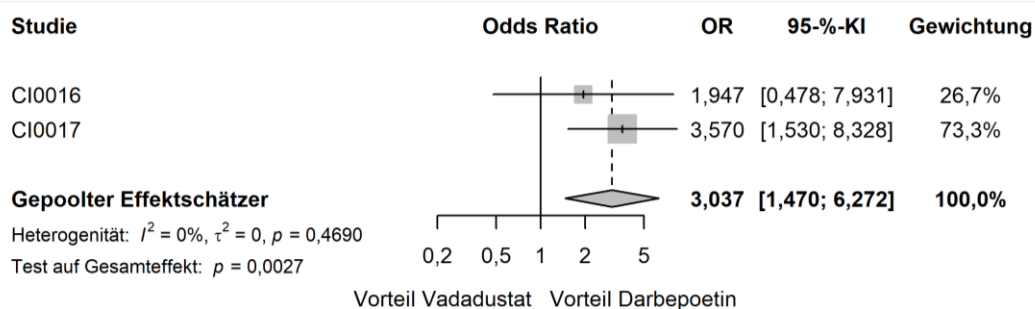
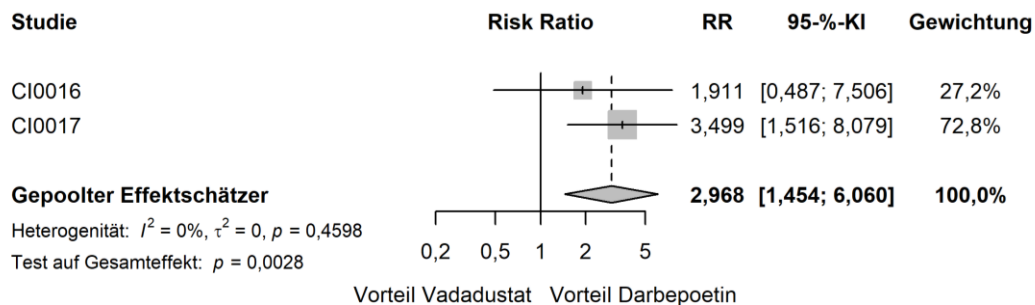
Abbildung 4-80: Forest Plots der Meta-Analyse für UE auf Ebene des PT: Diarrhoe – Subgruppenmerkmal „Hb-Wert zu Baseline  $</\geq 9,5$  g/dl“

a) Hb-Wert zu Baseline  $< 9,5$  g/dl; b) Hb-Wert zu Baseline  $\geq 9,5$  g/dl.

Tabelle 4-179: Subgruppenanalysen aus der meta-analytischen Zusammenfassung für UE auf Ebene des PT: Diarrhoe – Subgruppenmerkmal „Hb-Wert zu Baseline < / ≥ 9,5 g/dl“

Meta-Analyse - UE (Gesamtrate)						
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - PT: Diarrhoe						
Subgruppe: Hb-Wert zu Baseline < / ≥ 9,5 g/dl, Interaktions-p-Wert: 0,0106						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
<b>&lt; 9,5 g/dl</b>						
Vadadustat	393	50 (12,7)	0,85 [0,60; 1,21]	0,83 [0,55; 1,25]	-0,02 [-0,07; 0,03]	0,3666
Darbepoetin	388	58 (14,9)				
<b>≥ 9,5 g/dl</b>						
Vadadustat	1554	198 (12,7)	1,45 [1,18; 1,78]	1,51 [1,20; 1,90]	0,04 [0,02; 0,06]	<b>0,0004</b>
Darbepoetin	1567	138 (8,8)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum RR, Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

a)



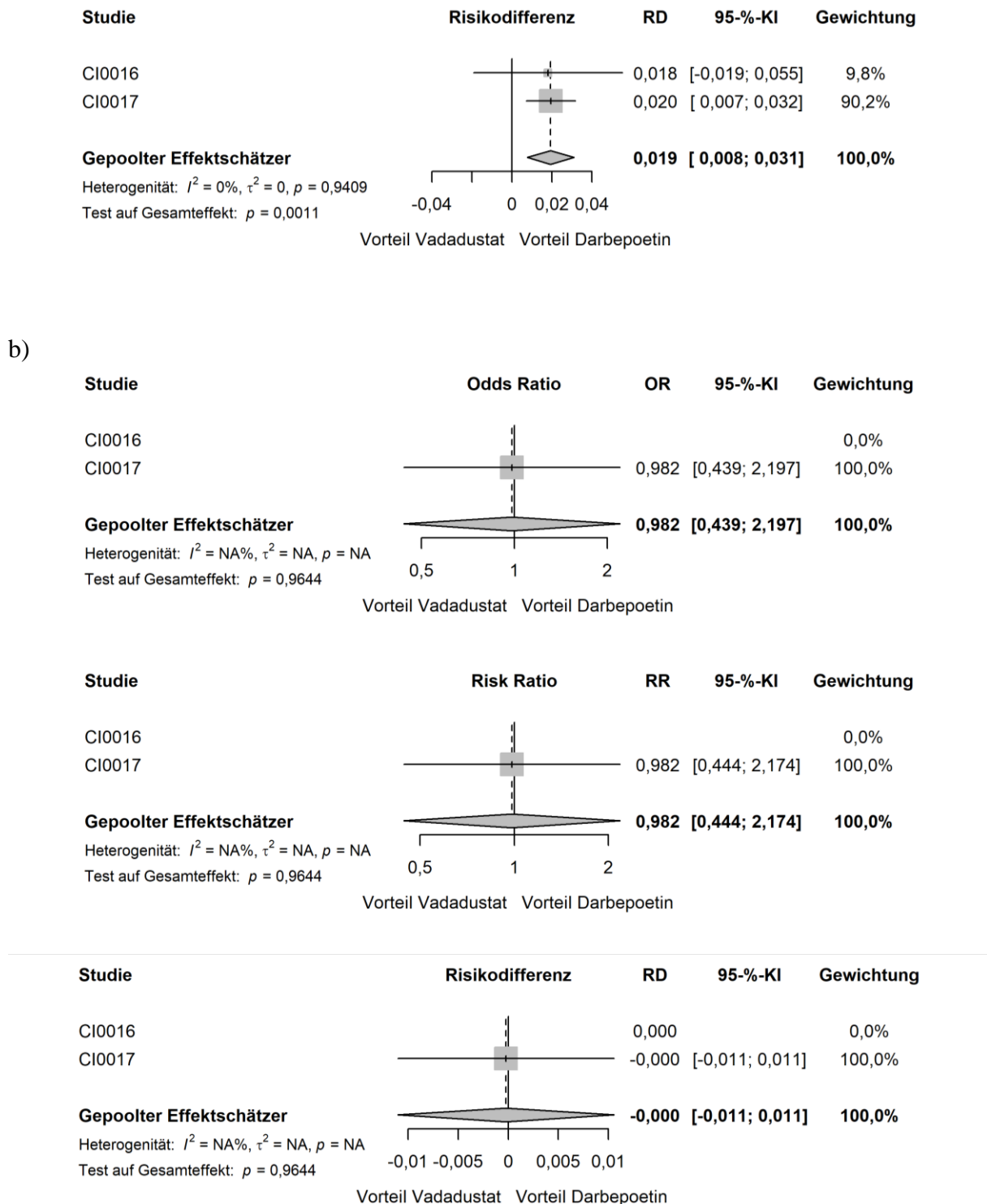


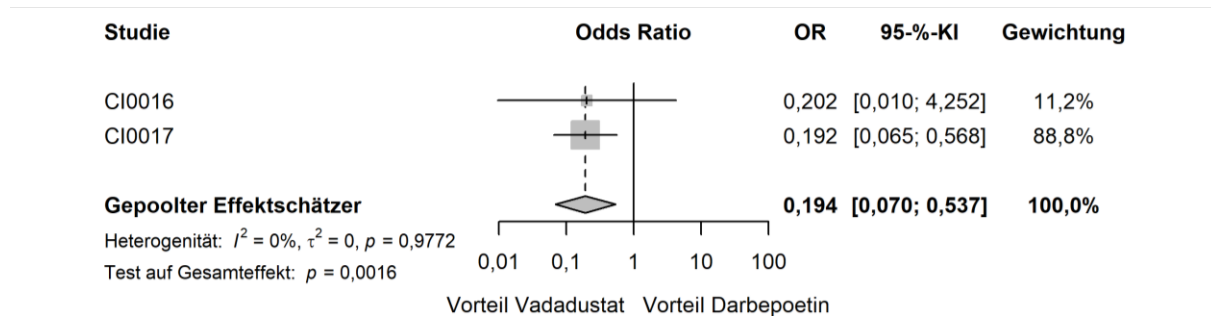
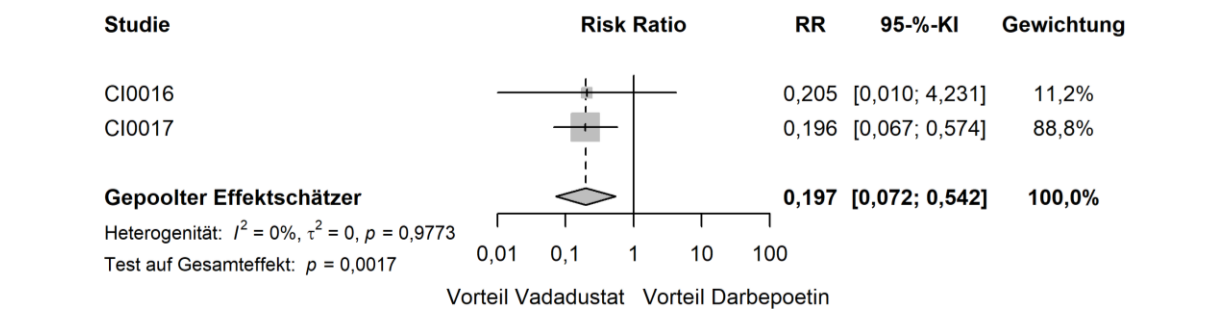
Abbildung 4-81: Forest Plots der Meta-Analyse für UE auf Ebene des PT: Dyspepsie – Subgruppenmerkmal „Ferritin zu Baseline < / ≥ 754 ng/ml“

a) Ferritin zu Baseline < 754 ng/ml; b) Ferritin zu Baseline ≥ 754 ng/ml.

Tabelle 4-180: Subgruppenanalysen aus der meta-analytischen Zusammenfassung für UE auf Ebene des PT: Dyspepsie – Subgruppenmerkmal „Ferritin zu Baseline  $</\geq$  754 ng/ml“

Meta-Analyse - UE (Gesamtrate)						
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - PT: Dyspepsie						
Subgruppe: Ferritin zu Baseline $</\geq$ 754 ng/ml, Interaktions-p-Wert: 0,0424						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
$<$ dem Median von Ferritin zu Baseline (754 ng/ml)						
Vadadustat	1033	30 (2,9)	2,97 [1,45; 6,06]	3,04 [1,47; 6,27]	0,02 [0,01; 0,03]	<b>0,0028</b>
Darbepoetin	1044	10 (1,0)				
$\geq$ dem Median von Ferritin zu Baseline (754 ng/ml)						
Vadadustat	913	12 (1,3)	0,98 [0,44; 2,17]	0,98 [0,44; 2,20]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,9644
Darbepoetin	911	12 (1,3)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum RR, Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

a)





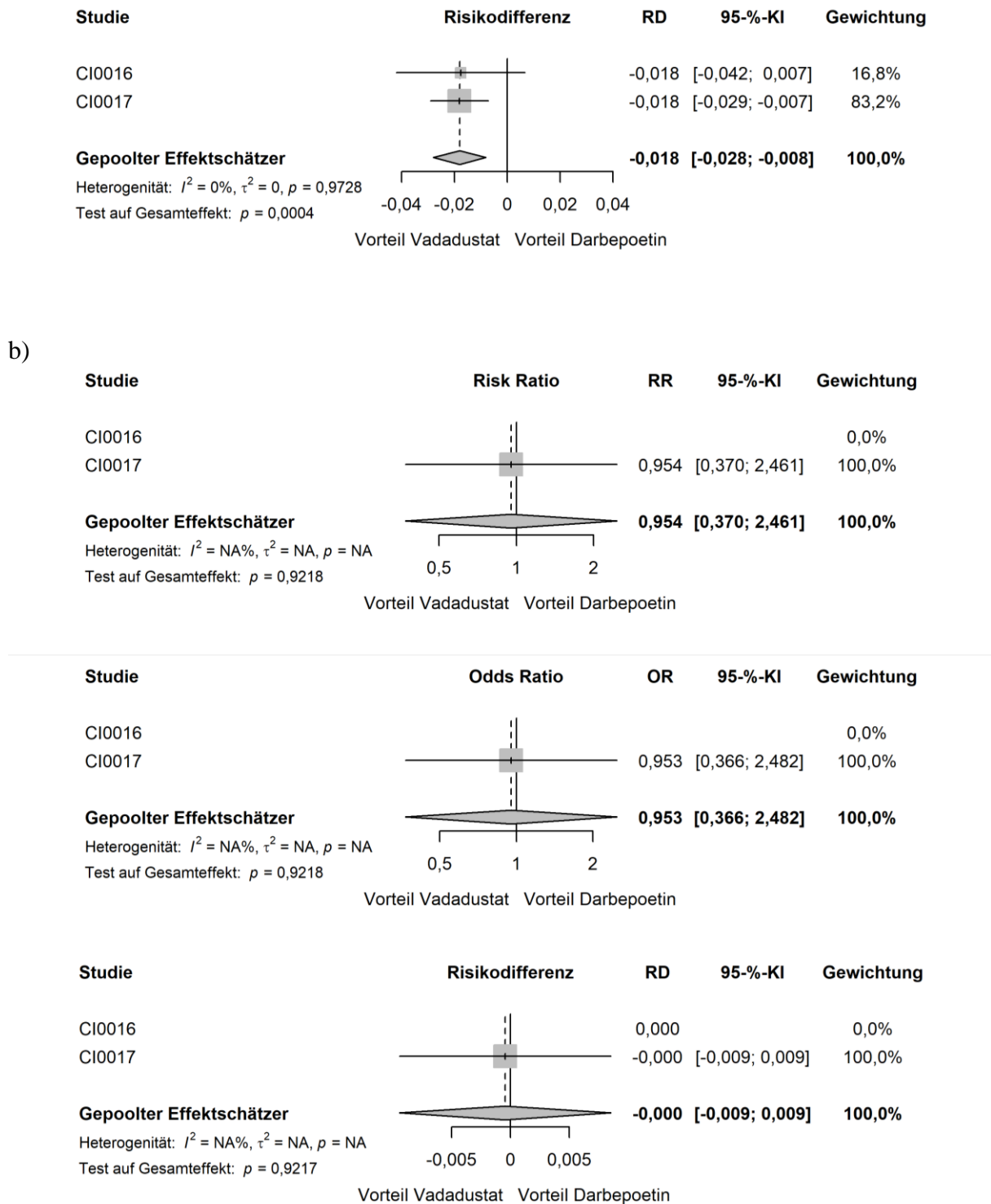


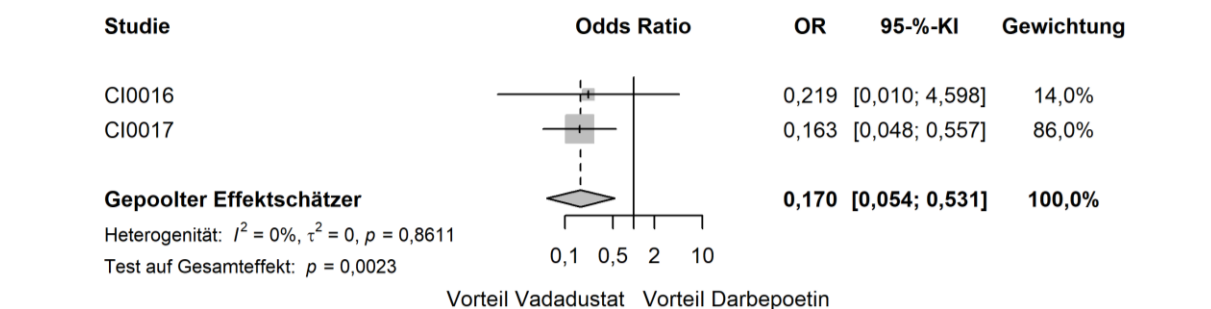
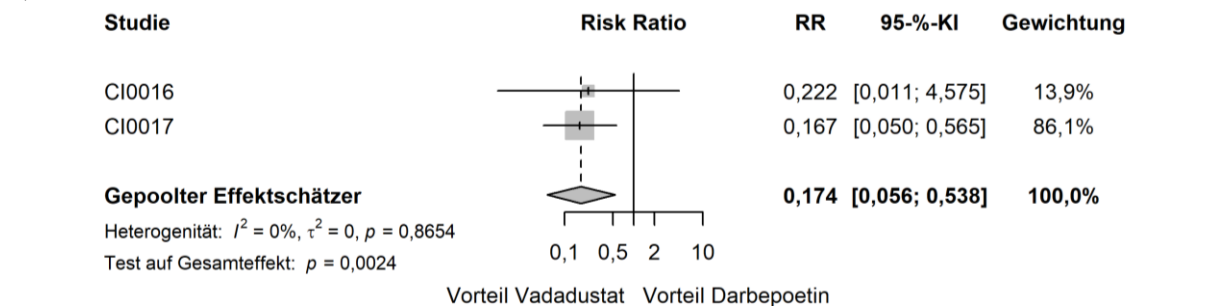
Abbildung 4-82: Forest Plots der Meta-Analyse für UE auf Ebene des PT: Zahnschmerzen – Subgruppenmerkmal „Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung“

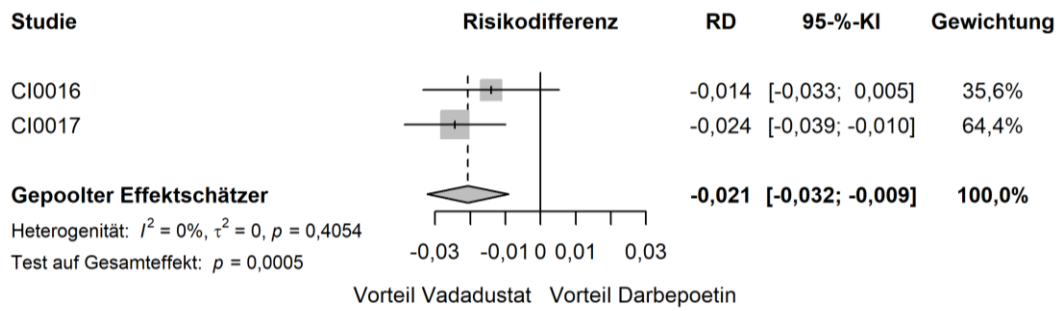
a) Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung: Nein; b) Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung: Ja.

Tabelle 4-181: Subgruppenanalysen aus der meta-analytischen Zusammenfassung für UE auf Ebene des PT: Zahnschmerzen – Subgruppenmerkmal „Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung“

Meta-Analyse - UE (Gesamtrate)						
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - PT: Zahnschmerzen						
Subgruppe: Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung, Interaktions-p-Wert: 0,0259						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
Nein						
Vadadustat	1013	4 (0,4)	0,20 [0,07; 0,54]	0,19 [0,07; 0,54]	-0,02 [-0,03; -0,01]	<b>0,0017</b>
Darbepoetin	954	21 (2,2)				
Ja						
Vadadustat	934	8 (0,9)	0,95 [0,37; 2,46]	0,95 [0,37; 2,48]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,9218
Darbepoetin	1001	9 (0,9)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum RR, Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

a)





b)

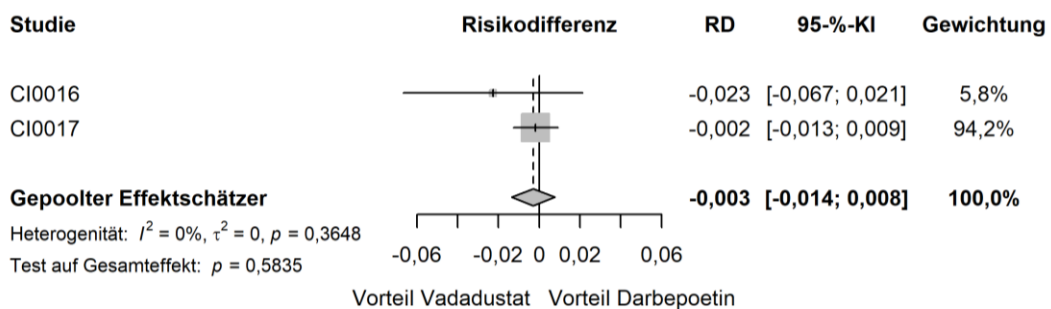
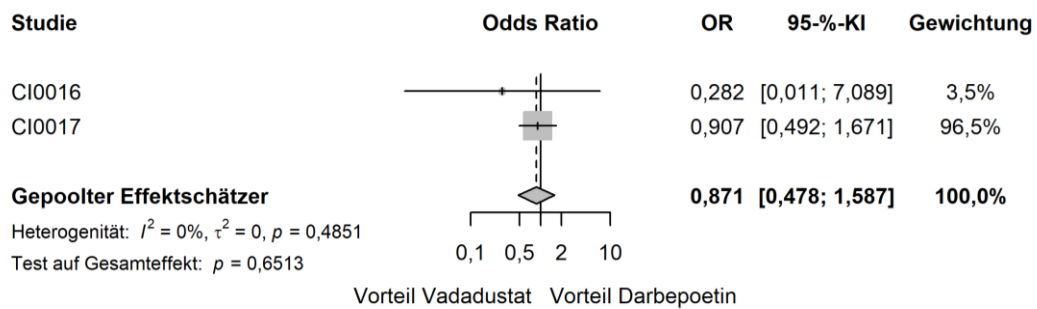
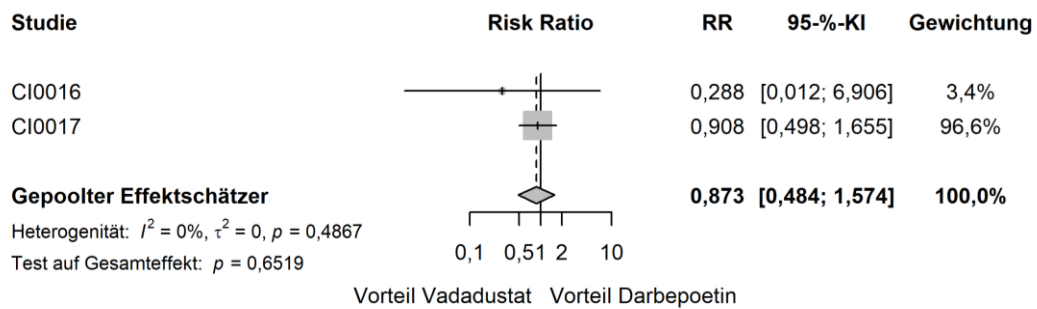


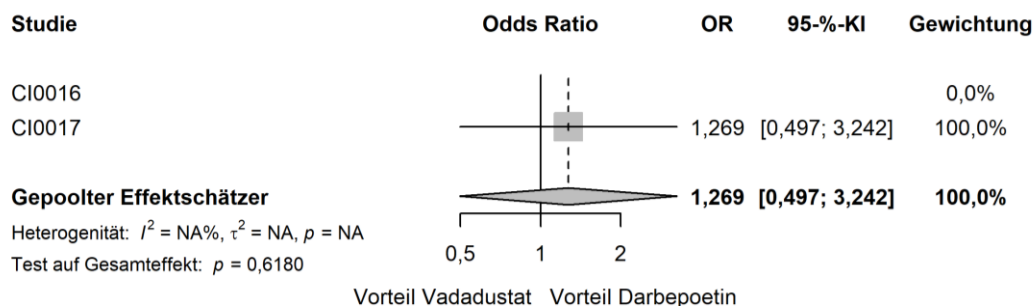
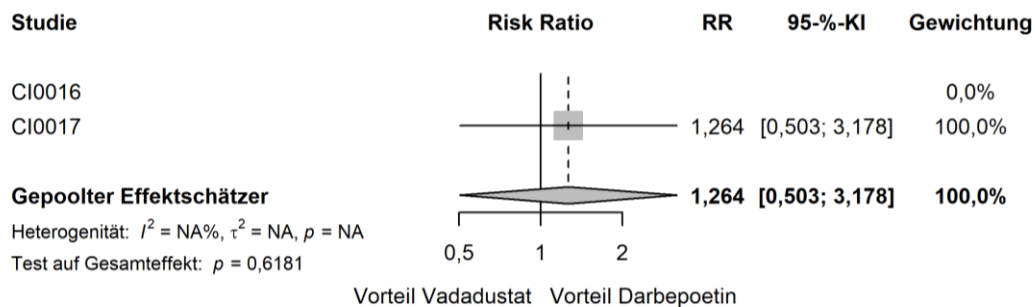
Abbildung 4-83: Forest Plots der Meta-Analyse für UE auf Ebene des PT: Gemütszustand verändert – Subgruppenmerkmal „Hb-Wert zu Baseline  $< / \geq 10,0$  g/dl“

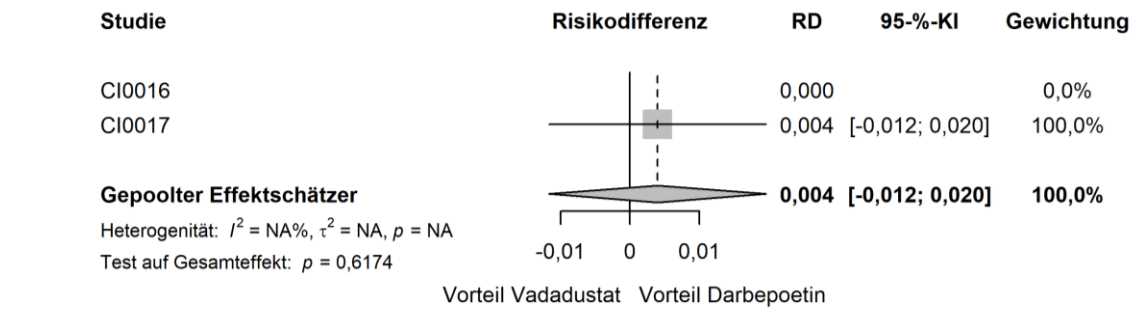
a) Hb-Wert zu Baseline  $< 10$  g/dl; b) Hb-Wert zu Baseline  $\geq 10$  g/dl.

Tabelle 4-182: Subgruppenanalysen aus der meta-analytischen Zusammenfassung für UE auf Ebene des PT: Gemütszustand verändert – Subgruppenmerkmal „Hb-Wert zu Baseline < / ≥ 10,0 g/dl“

Meta-Analyse - UE (Gesamtrate)						
SOC: Psychiatrische Erkrankungen - PT: Gemütszustand verändert						
Subgruppe: Hb-Wert zu Baseline < / ≥ 10,0 g/dl, Interaktions-p-Wert: 0,0130						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
<b>&lt; 10,0 g/dl</b>						
Vadadustat	742	3 (0,4)	0,17 [0,06; 0,54]	0,17 [0,05; 0,53]	-0,02 [-0,03; -0,01]	<b>0,0024</b>
Darbepoetin	758	20 (2,6)				
<b>≥ 10,0 g/dl</b>						
Vadadustat	1205	20 (1,7)	0,87 [0,48; 1,57]	0,87 [0,48; 1,59]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,6519
Darbepoetin	1197	23 (1,9)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum RR, Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

a)





b)

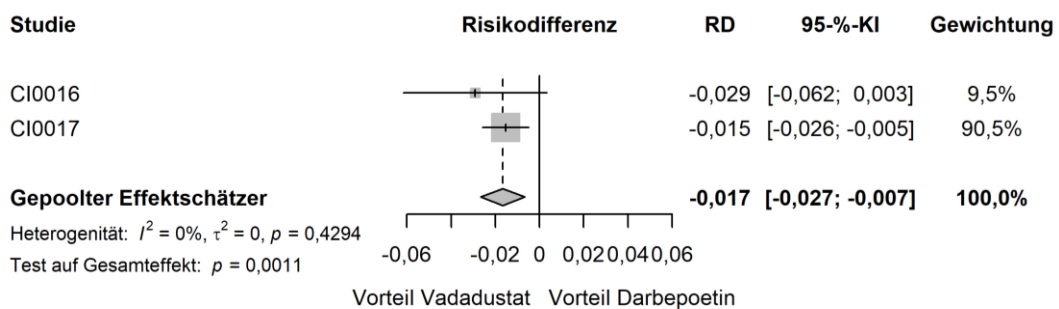
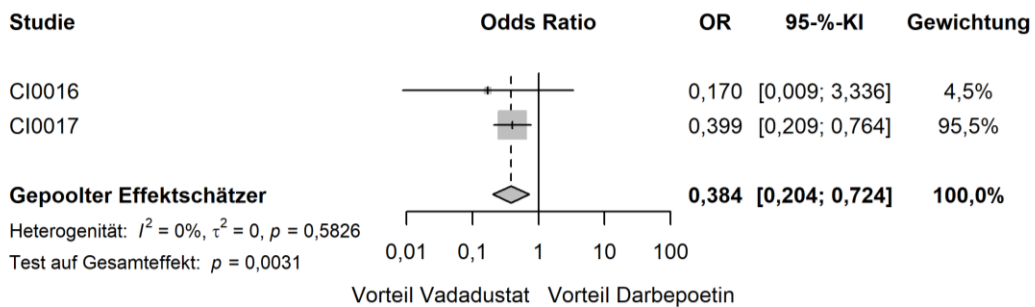
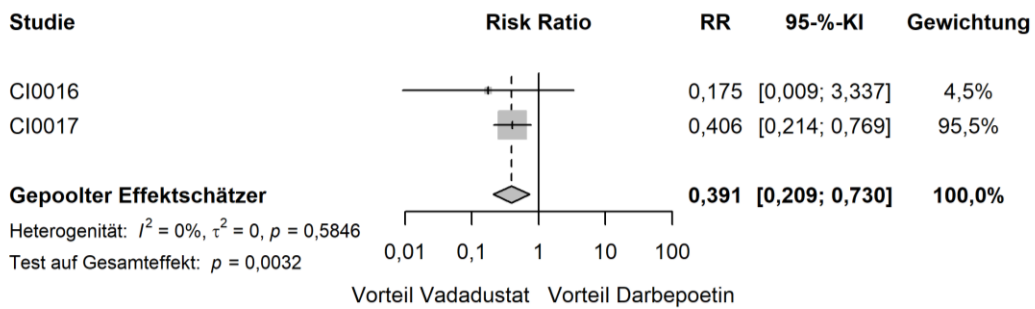


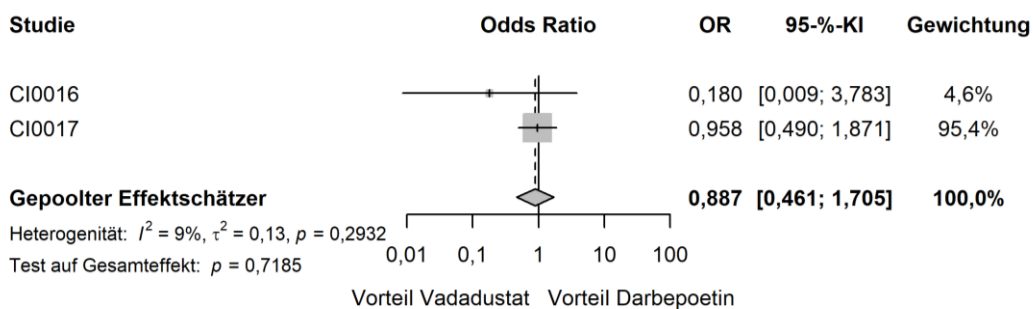
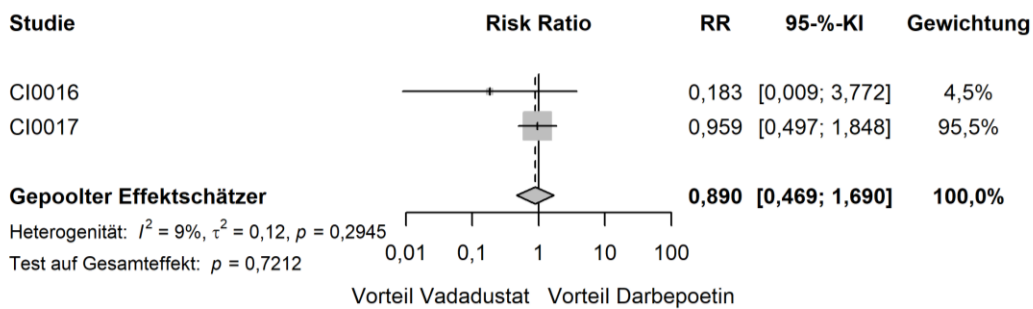
Abbildung 4-84: Forest Plots der Meta-Analyse für UE auf Ebene des PT: Gemütszustand verändert – Subgruppenmerkmal „TSAT zu Baseline  $< / \geq 30\%$ “

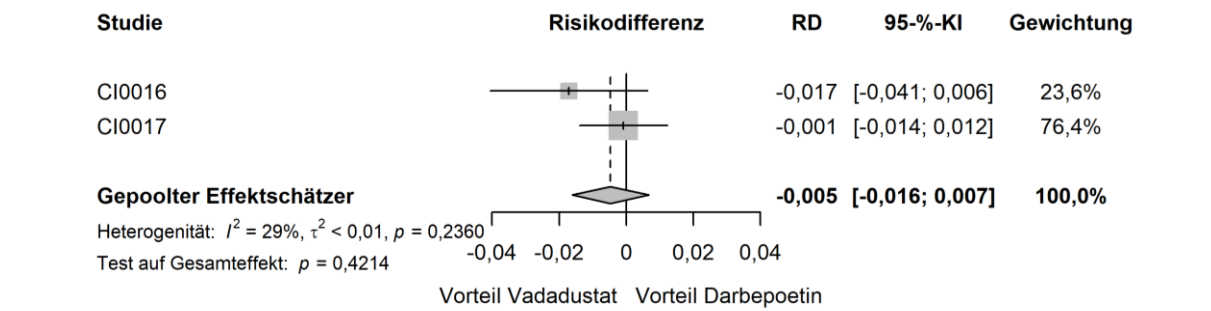
a) TSAT zu Baseline  $< 30\%$ ; b) TSAT zu Baseline  $\geq 30\%$ .

Tabelle 4-183: Subgruppenanalysen aus der meta-analytischen Zusammenfassung für UE auf Ebene des PT: Gemütszustand verändert – Subgruppenmerkmal „TSAT zu Baseline < / ≥ 30 %“

Meta-Analyse - UE (Gesamtrate)						
SOC: Psychiatrische Erkrankungen - PT: Gemütszustand verändert						
Subgruppe: TSAT zu Baseline < / ≥ 30 %, Interaktions-p-Wert: 0,0387						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
< dem Median der TSAT zu Baseline (30 %)						
Vadadustat	620	10 (1,6)	1,26 [0,50; 3,18]	1,27 [0,50; 3,24]	0,00 [-0,01; 0,02]	0,6181
Darbepoetin	614	8 (1,3)				
≥ dem Median der TSAT zu Baseline (30 %)						
Vadadustat	1324	13 (1,0)	0,39 [0,21; 0,73]	0,38 [0,20; 0,72]	-0,02 [-0,03; -0,01]	<b>0,0032</b>
Darbepoetin	1341	35 (2,6)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum RR, Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

a)





b)

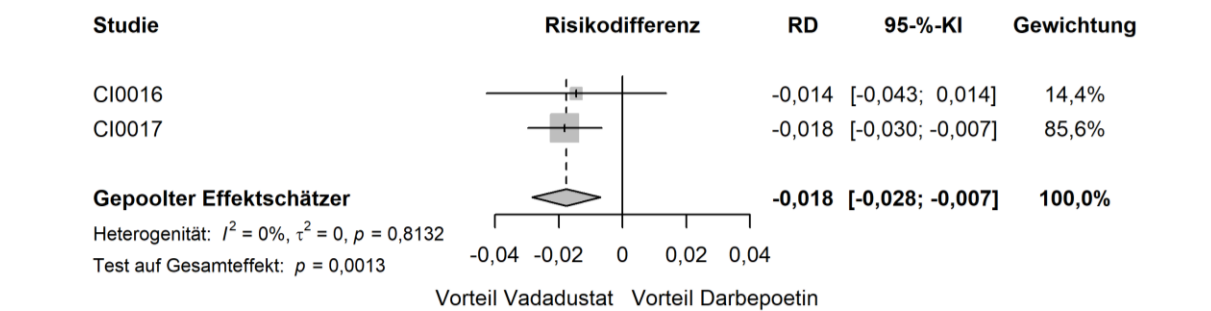
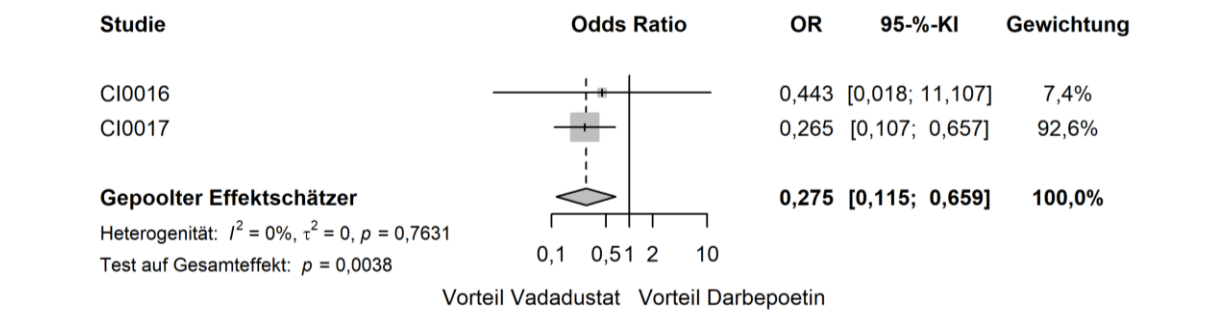
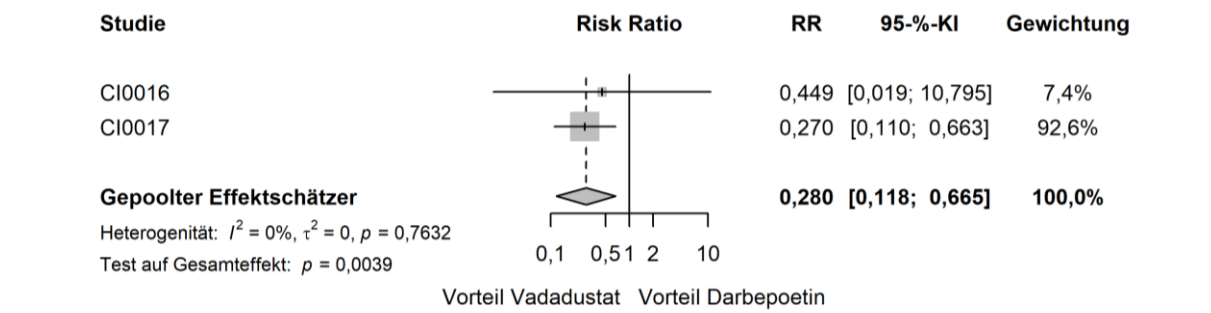


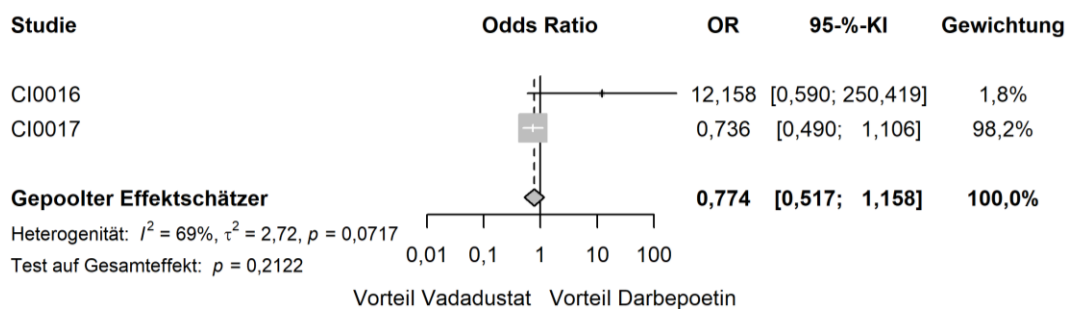
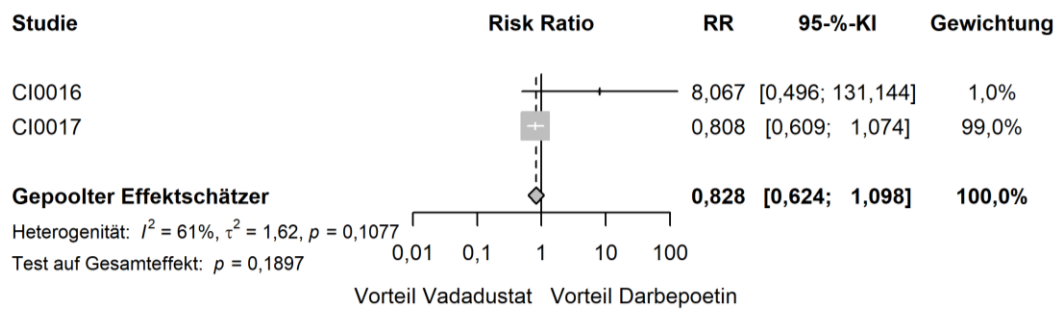
Abbildung 4-85: Forest Plots der Meta-Analyse für UE auf Ebene des PT: Gemütszustand verändert – Subgruppenmerkmal „TSAT zu Baseline  $< / \geq 35\%$ “

a) TSAT zu Baseline  $< 35\%$ ; b) TSAT zu Baseline  $\geq 35\%$ .

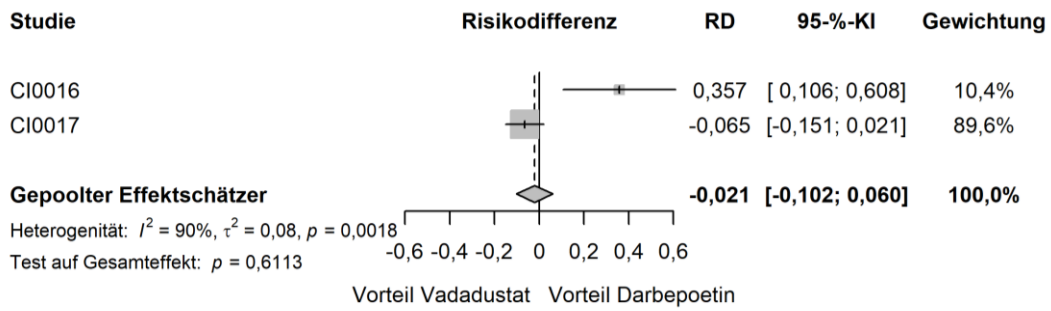
Tabelle 4-184: Subgruppenanalysen aus der meta-analytischen Zusammenfassung für UE auf Ebene des PT: Gemütszustand verändert – Subgruppenmerkmal „TSAT zu Baseline </>= 35 %“

Meta-Analyse - UE (Gesamtrate)						
SOC: Psychiatrische Erkrankungen - PT: Gemütszustand verändert						
Subgruppe: TSAT zu Baseline </>= 35 %, Interaktions-p-Wert: 0,0354						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
< dem Median der TSAT zu Baseline (35 %)						
Vadadustat	1000	17 (1,7)	0,89 [0,47; 1,69]	0,89 [0,46; 1,71]	0,00 [-0,02; 0,01]	0,7212
Darbepoetin	1002	20 (2,0)				
≥ dem Median der TSAT zu Baseline (35 %)						
Vadadustat	944	6 (0,6)	0,28 [0,12; 0,67]	0,28 [0,11; 0,66]	-0,02 [-0,03; -0,01]	<b>0,0039</b>
Darbepoetin	953	23 (2,4)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum RR, Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

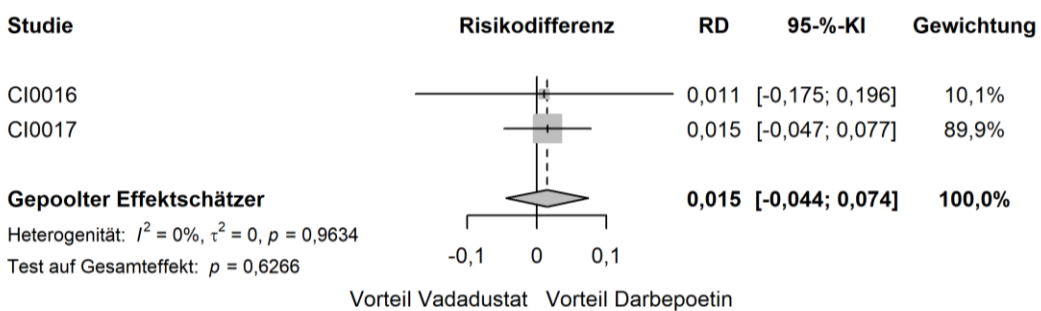
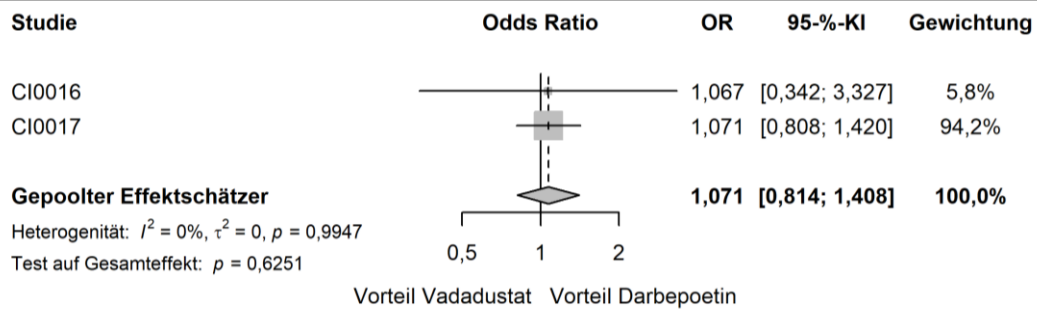
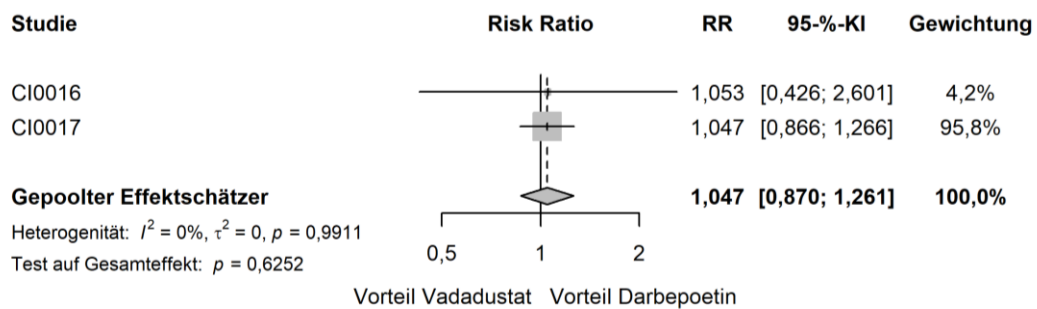
a)







b)



c)

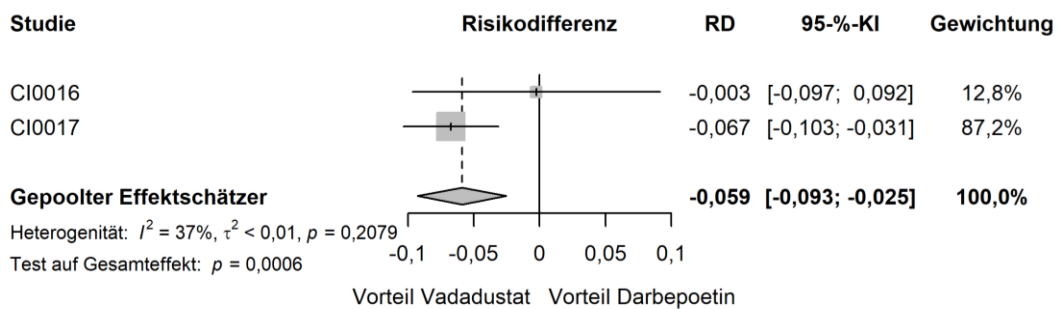
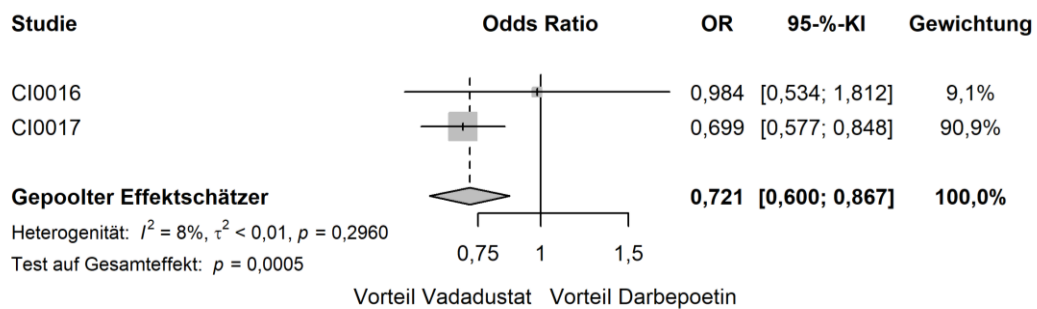
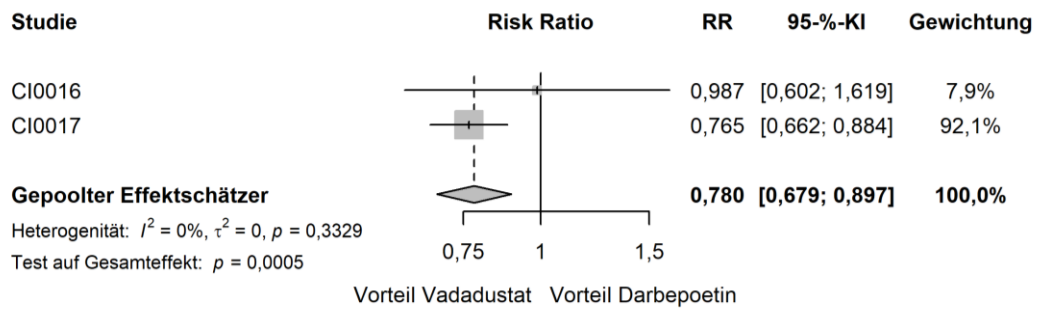


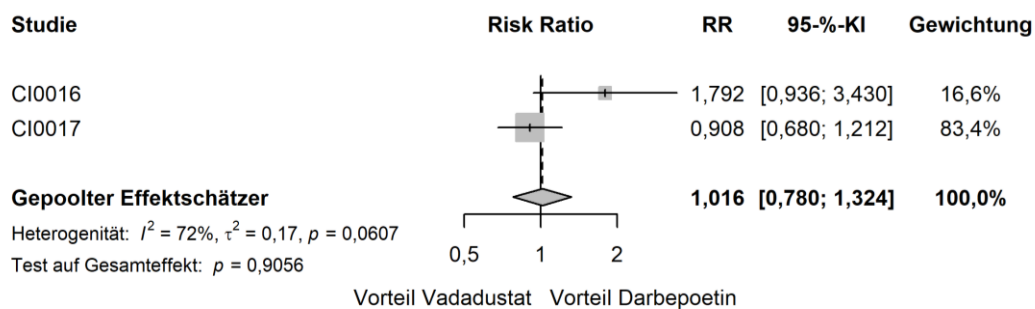
Abbildung 4-86: Forest Plots der Meta-Analyse für UE auf Ebene des SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Subgruppenmerkmal „Abstammung“

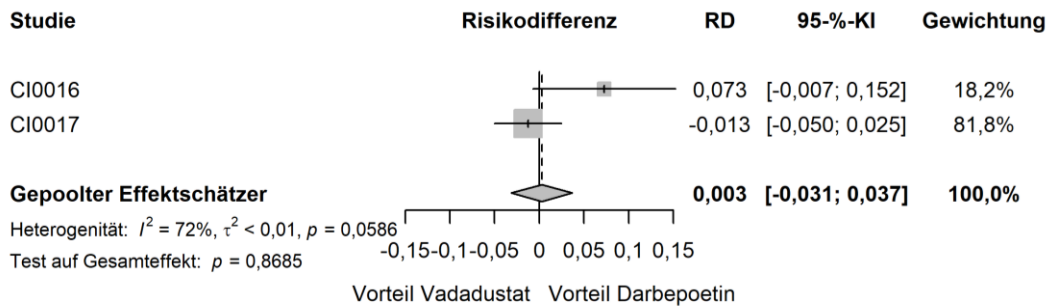
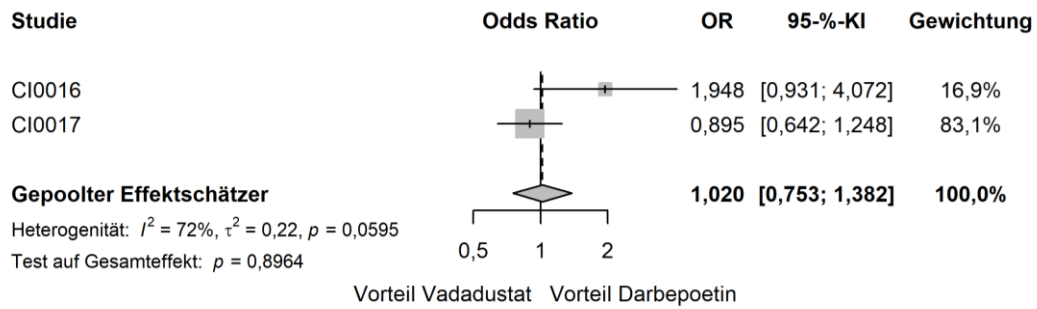
a) Andere; b) Schwarz; c) Weiß.

Tabelle 4-185: Subgruppenanalysen aus der meta-analytischen Zusammenfassung für UE auf Ebene des SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Subgruppenmerkmal „Abstammung“

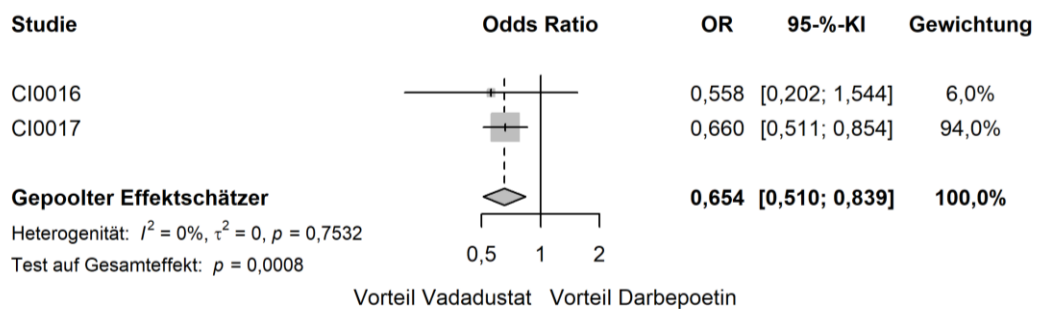
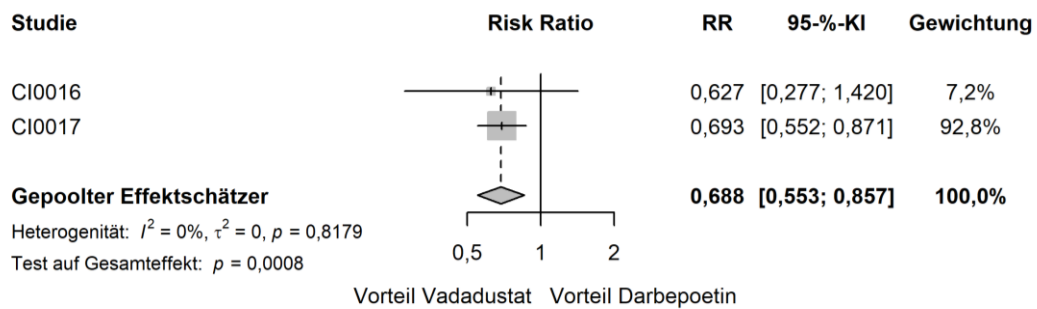
Meta-Analyse - UE (Gesamtrate)						
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Subgruppe: Abstammung, Interaktions-p-Wert: 0,0434						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
Andere						
Vadadustat	222	62 (27,9)	0,83 [0,62; 1,10]	0,77 [0,52; 1,16]	-0,02 [-0,10; 0,06]	0,1897
Darbepoetin	246	80 (32,5)				
Schwarz						
Vadadustat	470	153 (32,6)	1,05 [0,87; 1,26]	1,07 [0,81; 1,41]	0,01 [-0,04; 0,07]	0,6252
Darbepoetin	478	149 (31,2)				
Weiß						
Vadadustat	1255	271 (21,6)	0,78 [0,68; 0,90]	0,72 [0,60; 0,87]	-0,06 [-0,09; -0,03]	<b>0,0005</b>
Darbepoetin	1231	339 (27,5)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum RR, Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

a)





b)



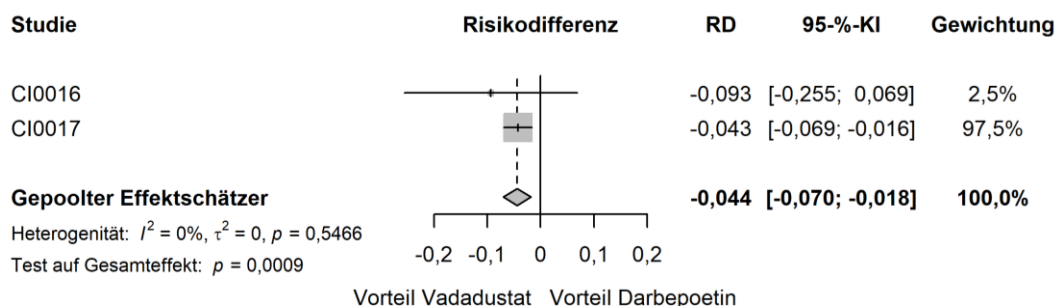


Abbildung 4-87: Forest Plots der Meta-Analyse für UE auf Ebene des PT: Hypertonie – Subgruppenmerkmal „Hb-Wert zu Baseline  $</\geq 10,0$  g/dl“

a) Hb-Wert zu Baseline  $< 10$  g/dl; b) Hb-Wert zu Baseline  $\geq 10$  g/dl.

Tabelle 4-186: Subgruppenanalysen aus der meta-analytischen Zusammenfassung für UE auf Ebene des PT: Hypertonie – Subgruppenmerkmal „Hb-Wert zu Baseline  $</\geq 10,0$  g/dl“

Meta-Analyse - UE (Gesamtrate)						
SOC: Gefäßerkrankungen - PT: Hypertonie						
Subgruppe: Hb-Wert zu Baseline $</\geq 10,0$ g/dl, Interaktions-p-Wert: 0,0262						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
$< 10,0$ g/dl						
Vadadustat	742	97 (13,1)	1,02 [0,78; 1,32]	1,02 [0,75; 1,38]	0,00 [-0,03; 0,04]	0,9056
Darbepoetin	758	97 (12,8)				
$\geq 10,0$ g/dl						
Vadadustat	1205	119 (9,9)	0,69 [0,55; 0,86]	0,65 [0,51; 0,84]	-0,04 [-0,07; -0,02]	<b>0,0008</b>
Darbepoetin	1197	171 (14,3)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum RR, Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

#### 4.3.1.3.2.3.2 Schwere UE

##### 4.3.1.3.2.3.2.1 Schwere UE (Gesamtrate)

Für den Endpunkt „Schwere UE (Gesamtrate)“ zeigen sich sowohl in der Studie CI-0017 als auch in der Meta-Analyse signifikante Interaktionsterme für das Subgruppenmerkmal „Dialysetyp“. Die Effektschätzer sind dabei gleichgerichtet. Während in der Subgruppe der

Hämodialyse-Patienten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Vadadustat- und dem Darbepoetin-Arm besteht, zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Vadadustat in der Subgruppe der Peritonealdialyse-Patienten. Obwohl eine Effektmodifikation durch das genannte Subgruppenmerkmal möglich erscheint, gilt es zu beachten, dass gemäß der allgemeinen Methoden des IQWiG durch multiples Testen falsch positive Ergebnisse auftreten können und insbesondere nicht *a priori* geplante Analysen, wie die hier betrachtete, generell keinen Beweischarakter haben [33]. Da die Randomisierung nicht nach dem Subgruppenmerkmal „Dialysetyp“ stratifiziert war, können sich zudem die prognostischen Faktoren unterscheiden [33]. So weisen Patienten in der Gruppe der Peritonealdialyse-Patienten im Vadadustat-Arm ein geringeres Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen im Vergleich zu Peritonealdialyse-Patienten im Darbepoetin-Arm auf [38]. Somit ist die Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen innerhalb der Subgruppe gefährdet, sodass (nicht) vorhandene Unterschiede allein durch die Imbalance bedingt werden [33]. Insgesamt betrachtet wird somit von keiner Modifikation des Behandlungseffektes ausgegangen.

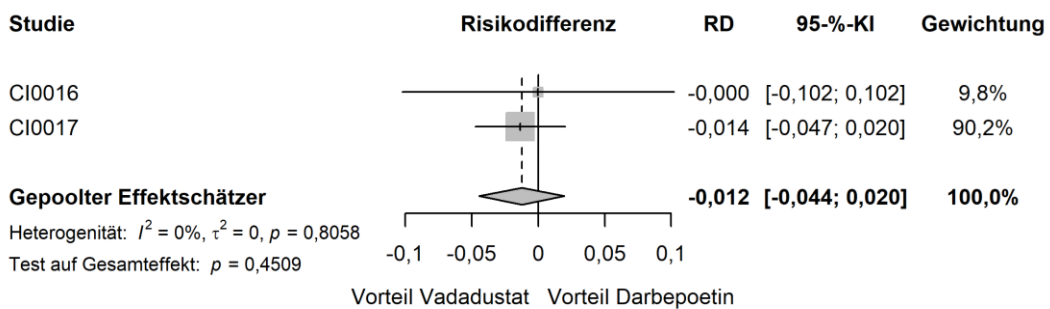
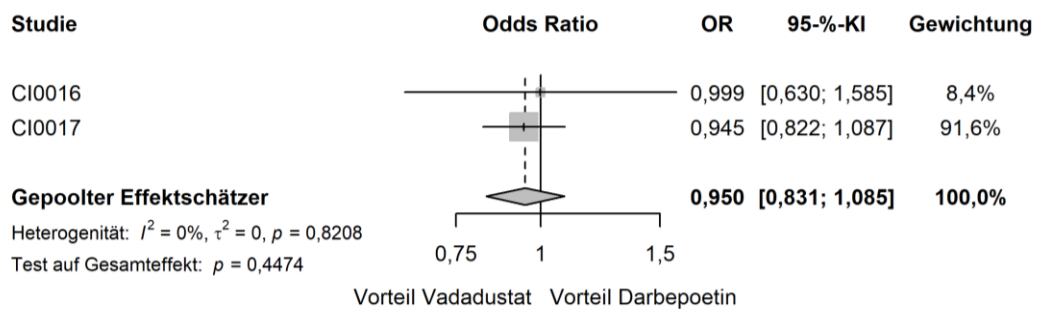
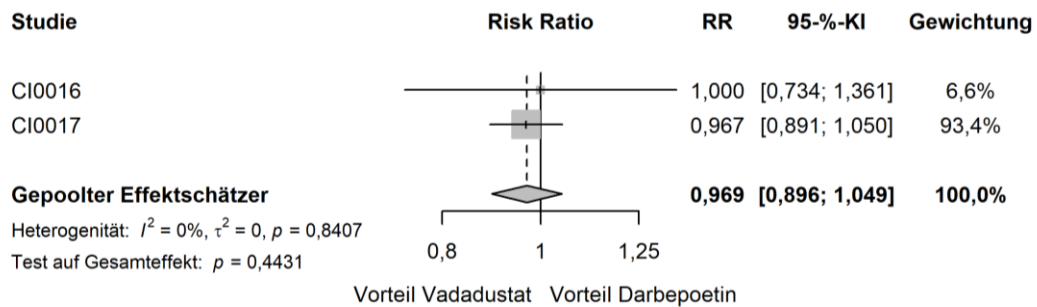
### Studie CI-0017

Tabelle 4-187: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Schwere UE (Gesamtrate)“ aus der Studie CI-0017 – Subgruppenmerkmal „Dialysetyp“

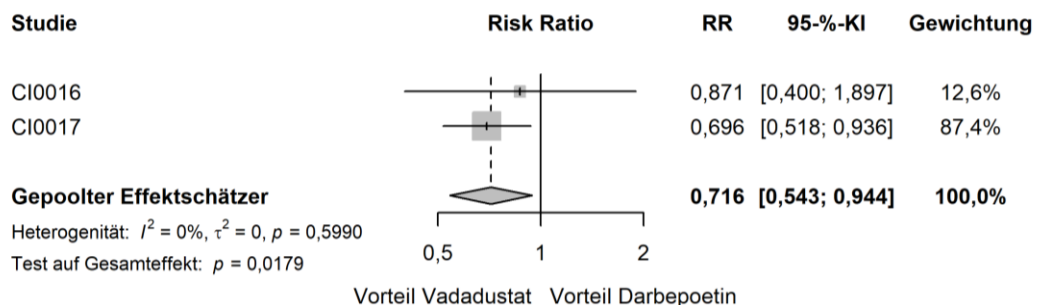
CI-0017 - Schwere UE (Gesamtrate)						
Subgruppe: Dialysetyp, Interaktions-p-Wert: 0,0357						
Behandlung	N	n (%)	RR [95-%-KI]	OR [95-%-KI]	RD [95-%-KI]	p-Wert
Hämodialyse						
Vadadustat	1636	662 (40,5)	0,97 [0,89; 1,05]	0,95 [0,82; 1,09]	-0,01 [-0,05; 0,02]	0,4341
Darbepoetin	1628	681 (41,8)				
Peritonealdialyse						
Vadadustat	131	44 (33,6)	0,70 [0,52; 0,94]	0,54 [0,33; 0,89]	-0,15 [-0,26; -0,03]	<b>0,0190</b>
Darbepoetin	141	68 (48,2)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Fisher-Test, unstratifizierte Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR and RD) mittels Vierfeldertafel, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

**Meta-Analyse**

a)



b)



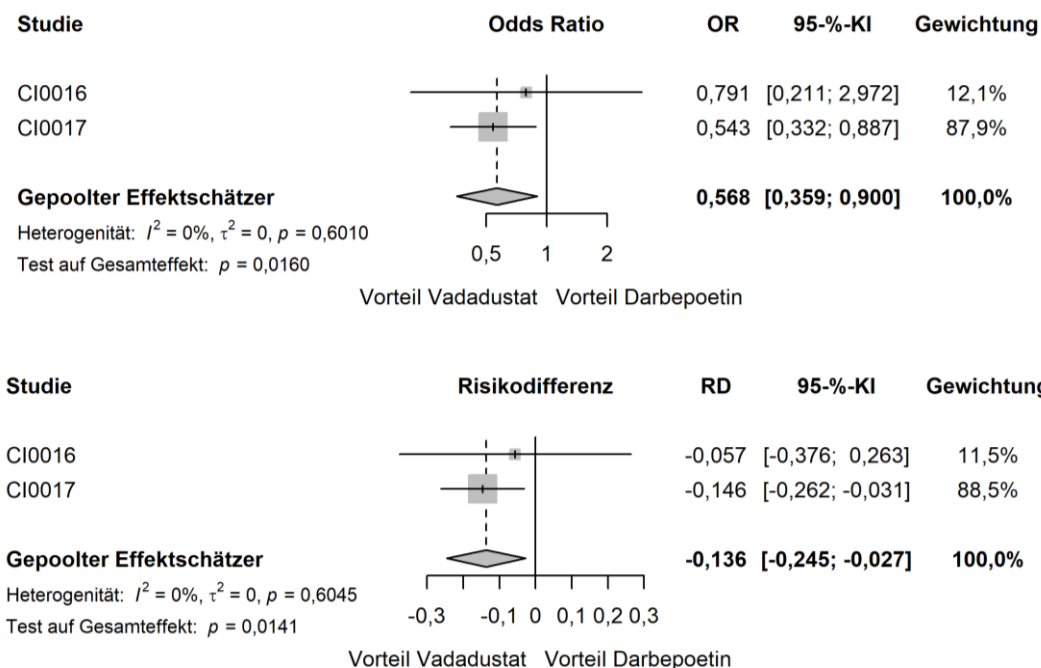


Abbildung 4-88: Forest Plots der Meta-Analyse für den Endpunkt „Schwere UE (Gesamtrate)“ – Subgruppenmerkmal „Dialysetyp“

a) Hämodialyse; b) Peritonealdialyse.

Tabelle 4-188: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Schwere UE (Gesamtrate)“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „Dialysetyp“

Meta-Analyse - Schwere UE (Gesamtrate)						
Subgruppe: Dialysetyp, Interaktions-p-Wert: 0,0390						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
Hämodialyse						
Vadadustat	1793	714 (39,8)	0,97 [0,90; 1,05]	0,95 [0,83; 1,09]	-0,01 [-0,04; 0,02]	0,4431
Darbepoetin	1797	737 (41,0)				
Peritonealdialyse						
Vadadustat	152	52 (34,2)	0,72 [0,54; 0,94]	0,57 [0,36; 0,90]	-0,14 [-0,24; -0,03]	<b>0,0179</b>
Darbepoetin	157	75 (47,8)				

*Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum RR, Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.*



Meta-Analyse - Schwere UE (Gesamtrate)						
Subgruppe: Dialysetyp, Interaktions-p-Wert: 0,0390						
Behandlung	N	n (%)	RR [95-%-KI]	OR [95-%-KI]	RD [95-%-KI]	p-Wert
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

#### 4.3.1.3.2.3.2 Schwere UE auf Ebene der SOC und PT

Sowohl in den beiden Einzelstudien CI-0016 und CI-0017 als auch in der meta-analytischen Zusammenfassung traten keine signifikanten Interaktionsterme für schwere UE auf Ebene der SOC und PT auf.

#### 4.3.1.3.2.3.3 Schwerwiegende UE (SUE)

##### 4.3.1.3.2.3.3.1 SUE (Gesamtrate)

Für den Endpunkt „SUE (Gesamtrate)“ zeigen sich sowohl in der Studie CI-0017 als auch in der Meta-Analyse signifikante Interaktionsterme für die Subgruppenmerkmale „Abstammung“ und „Dialysetyp“.

Beim Subgruppenmerkmal „Abstammung“ sind die Effektschätzer nicht gleichgerichtet. In der Subgruppe „Andere“ zeigt sich dabei sowohl in der Studie CI-0017 als auch in der Meta-Analyse kein signifikanter Behandlungsunterschied. In der Subgruppe „Schwarz“ zeigt sich ein signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Darbepoetin in der Studie CI-0017, welcher jedoch im Rahmen der Meta-Analyse nicht bestätigt wird. In der Subgruppe „Weiß“ zeigt sich hingegen sowohl in der Studie CI-0017 als auch in der Meta-Analyse ein signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Vadadustat. In der Studie CI-0016 zeigt sich jedoch keine signifikante Interaktion beim Subgruppenmerkmal „Abstammung“ für den Endpunkt „SUE (Gesamtrate)“. Infolgedessen kann nicht abschließend beurteilt werden, ob eine Modifikation des Behandlungseffektes im Hinblick auf den Endpunkt „SUE (Gesamtrate)“ durch das Subgruppenmerkmal „Abstammung“ besteht.

Beim Subgruppenmerkmal „Dialysetyp“ sind die Effektschätzer gleichgerichtet. Während in der Subgruppe der Hämodialyse-Patienten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Vadadustat- und dem Darbepoetin-Arm besteht, zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Vadadustat in der Subgruppe der Peritonealdialyse-Patienten. Obwohl eine Effektmodifikation durch das genannte Subgruppenmerkmal möglich erscheint, gilt es zu beachten, dass gemäß der allgemeinen Methoden des IQWiG durch multiples Testen falsch positive Ergebnisse auftreten können und insbesondere nicht *a priori* geplante Analysen, wie die hier betrachtete, generell keinen Beweischarakter haben [33]. Da die Randomisierung nicht nach dem Subgruppenmerkmal „Dialysetyp“ stratifiziert war, können sich zudem die prognostischen Faktoren unterscheiden [33]. So weisen Patienten in der Gruppe der Peritonealdialyse-Patienten im Vadadustat-Arm

ein geringeres Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen im Vergleich zu Peritonealdialyse-Patienten im Darbepoetin-Arm auf [38]. Somit ist die Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen innerhalb der Subgruppe gefährdet, sodass (nicht) vorhandene Unterschiede allein durch die Imbalance bedingt werden [33]. Insgesamt betrachtet wird somit von keiner Modifikation des Behandlungseffektes ausgegangen.

### Studie CI-0017

Tabelle 4-189: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „SUE (Gesamtrate)“ aus der Studie CI-0017 – Subgruppenmerkmal „Abstammung“

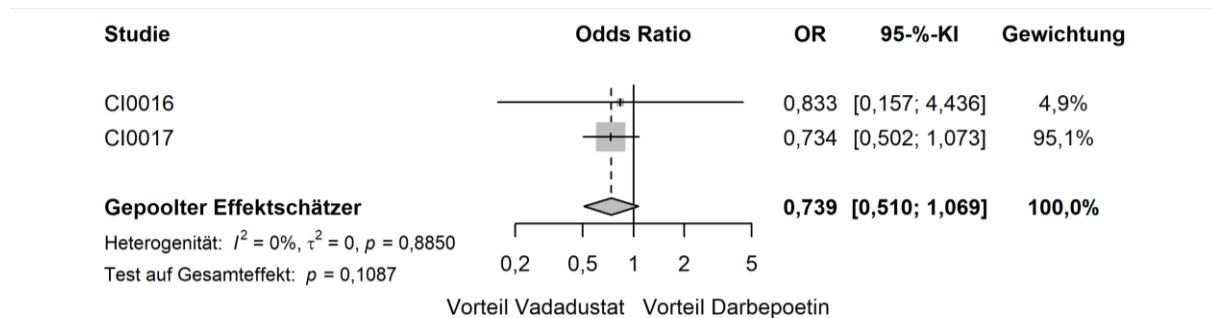
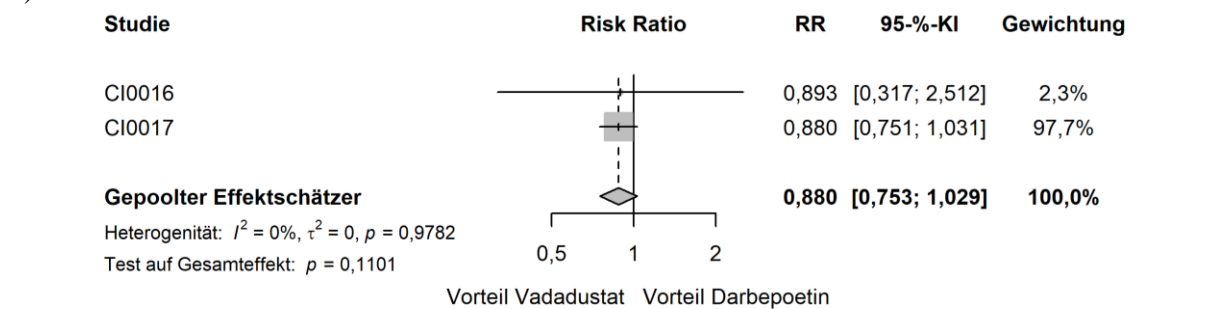
CI-0017 - SUE (Gesamtrate)						
Subgruppe: Abstammung, Interaktions-p-Wert: 0,0014						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
Andere						
Vadadustat	208	114 (54,8)	0,88 [0,75; 1,03]	0,73 [0,50; 1,07]	-0,07 [-0,17; 0,02]	0,1224
Darbepoetin	236	147 (62,3)				
Schwarz						
Vadadustat	432	298 (69,0)	1,11 [1,01; 1,22]	1,35 [1,02; 1,78]	0,07 [0,00; 0,13]	<b>0,0392</b>
Darbepoetin	443	276 (62,3)				
Weiß						
Vadadustat	1128	561 (49,7)	0,89 [0,82; 0,96]	0,78 [0,66; 0,92]	-0,06 [-0,10; -0,02]	<b>0,0038</b>
Darbepoetin	1090	609 (55,9)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Fisher-Test, unstratifizierte Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR and RD) mittels Vierfeldertafel, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

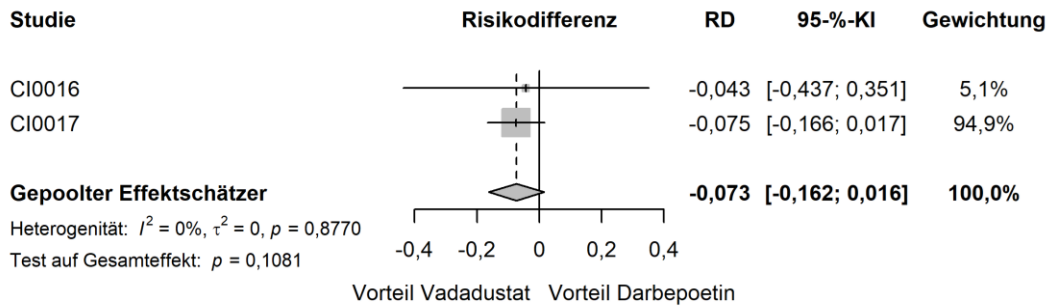
Tabelle 4-190: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „SUE (Gesamtrate)“ aus der Studie CI-0017 – Subgruppenmerkmal „Dialysetyp“

CI-0017 - SUE (Gesamtrate)						
Subgruppe: Dialysetyp, Interaktions-p-Wert: 0,0060						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
Hämodialyse						
Vadadustat	1636	901 (55,1)	0,97 [0,91; 1,03]	0,92 [0,81; 1,06]	-0,02 [-0,05; 0,01]	0,2744
Darbepoetin	1628	928 (57,0)				
Peritonealdialyse						
Vadadustat	131	71 (54,2)	0,73 [0,61; 0,88]	0,42 [0,25; 0,70]	-0,20 [-0,31; -0,08]	<b>0,0011</b>
Darbepoetin	141	104 (73,8)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Fisher-Test, unstratifizierte Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR and RD) mittels Vierfeldertafel, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

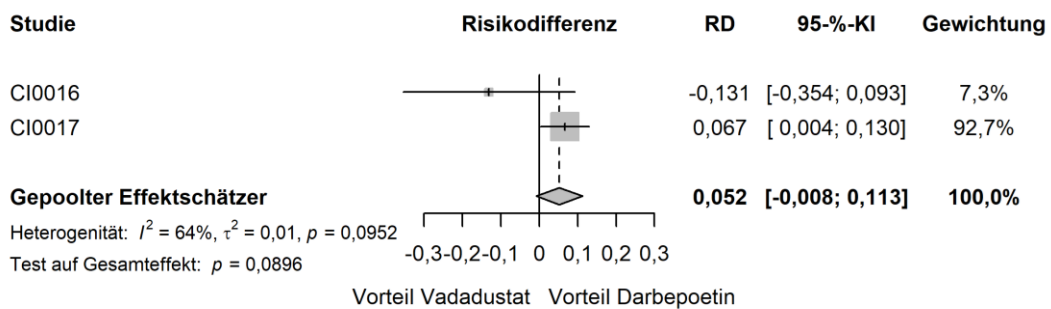
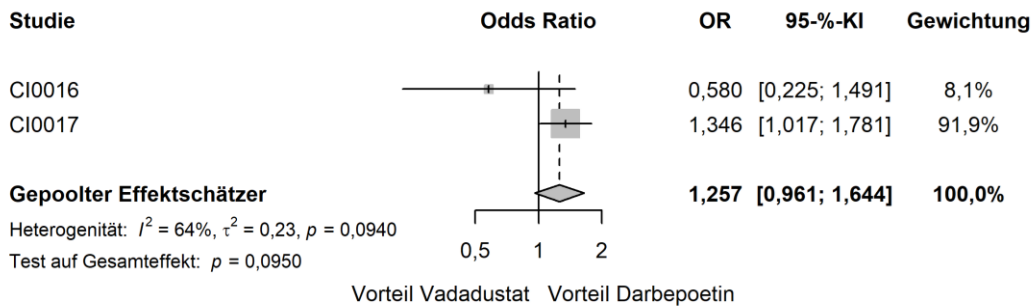
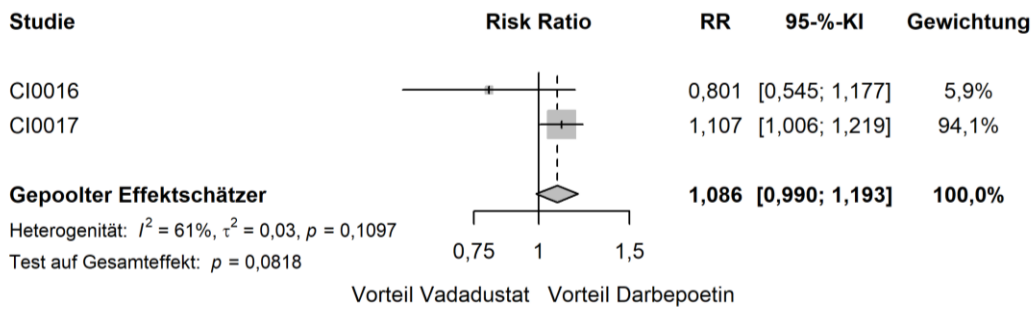
**Meta-Analyse**

a)





b)



c)

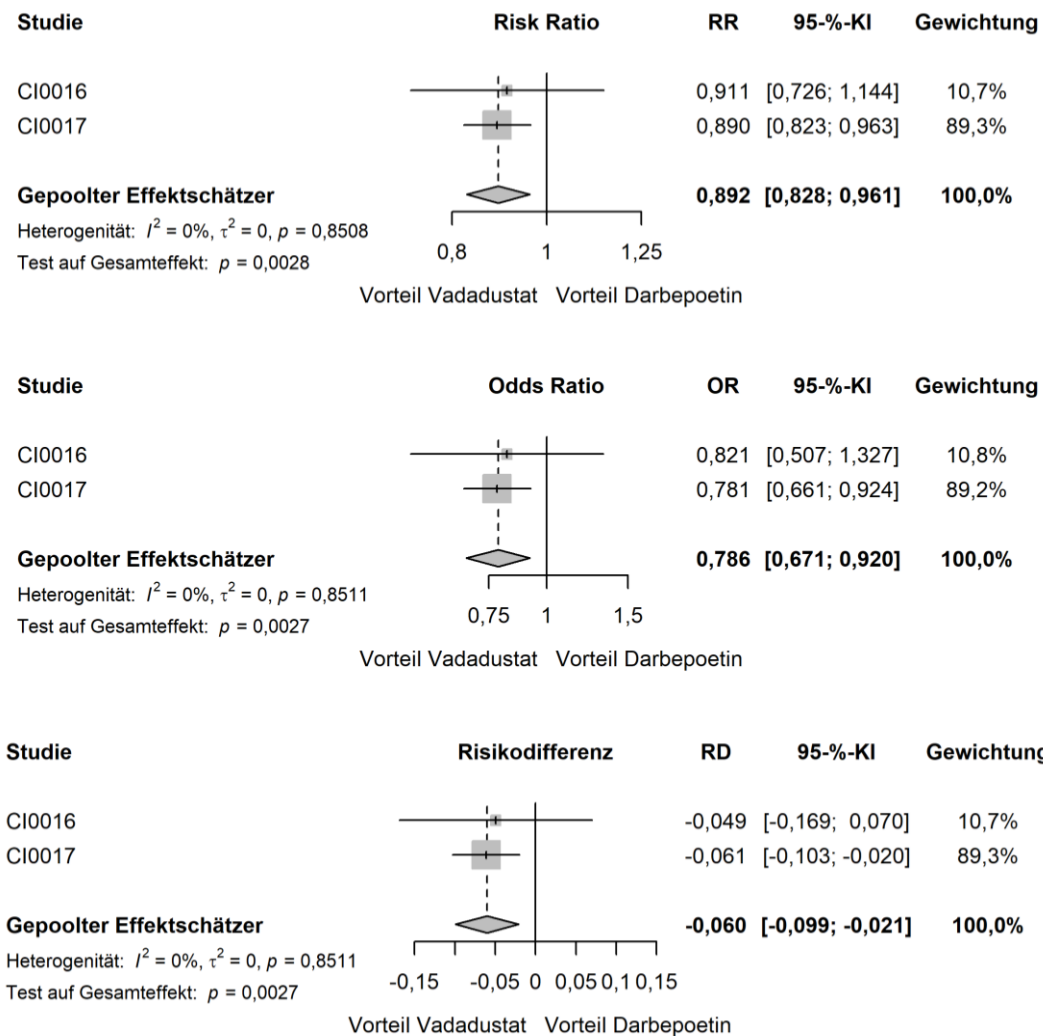


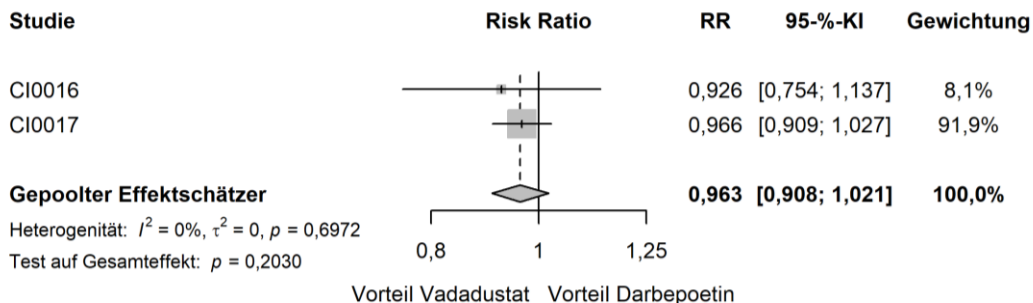
Abbildung 4-89: Forest Plots der Meta-Analyse für den Endpunkt „Schwere UE (Gesamtrate)“ – Subgruppenmerkmal „Abstammung“

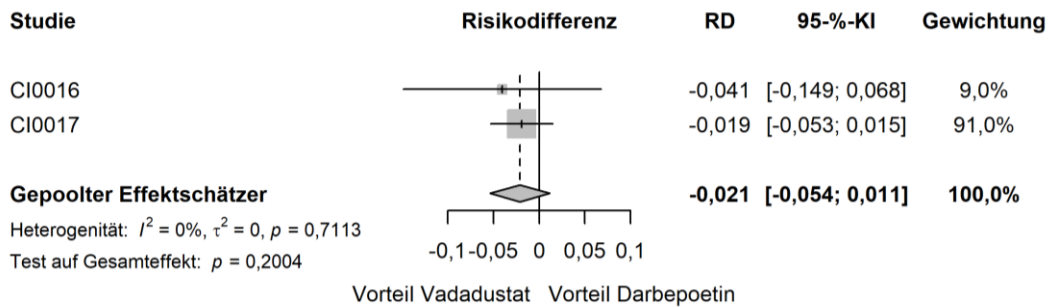
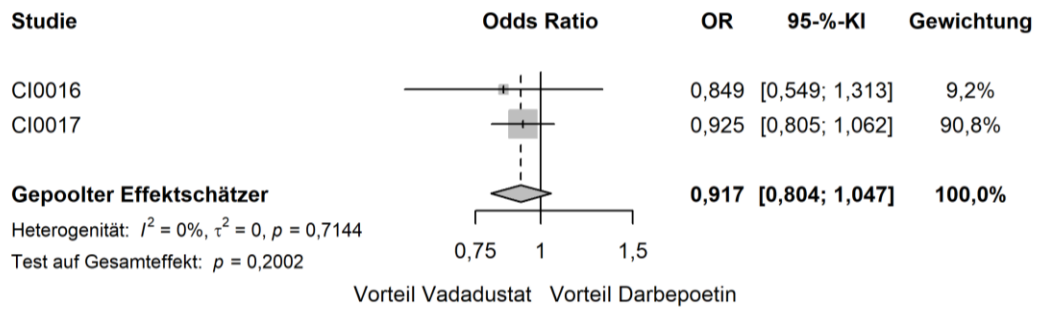
a) Andere; b) Schwarz; c) Weiß

Tabelle 4-191: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „SUE (Gesamtrate)“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „Abstammung“

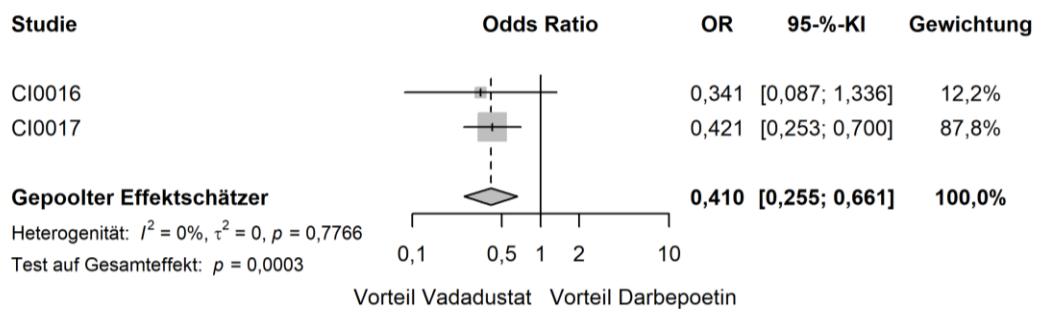
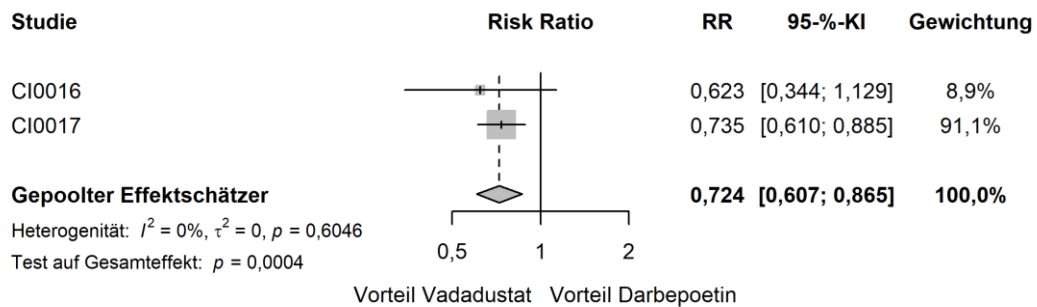
Meta-Analyse - SUE (Gesamtrate)						
Subgruppe: Abstammung, Interaktions-p-Wert: 0,0031						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
Andere						
Vadadustat	222	119 (53,6)	0,88 [0,75; 1,03]	0,74 [0,51; 1,07]	-0,07 [-0,16; 0,02]	0,1101
Darbepoetin	246	151 (61,4)				
Schwarz						
Vadadustat	470	318 (67,7)	1,09 [0,99; 1,19]	1,26 [0,96; 1,64]	0,05 [-0,01; 0,11]	0,0818
Darbepoetin	478	299 (62,5)				
Weiß						
Vadadustat	1255	625 (49,8)	0,89 [0,83; 0,96]	0,79 [0,67; 0,92]	-0,06 [-0,10; -0,02]	<b>0,0028</b>
Darbepoetin	1231	687 (55,8)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum RR, Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

a)





b)



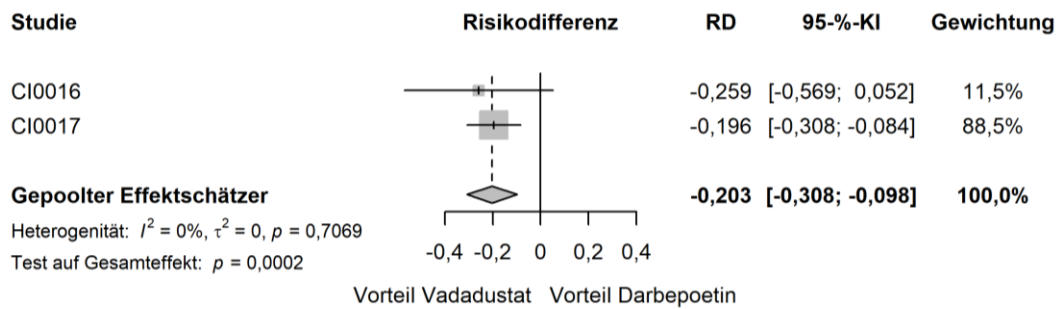


Abbildung 4-90: Forest Plots der Meta-Analyse für den Endpunkt „SUE (Gesamtrate)“ – Subgruppenmerkmal „Dialysetyp“

a) Hämodialyse; b) Peritonealdialyse.

Tabelle 4-192: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „SUE (Gesamtrate)“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „Dialysetyp“

Meta-Analyse - SUE (Gesamtrate)						
Subgruppe: Dialysetyp, Interaktions-p-Wert: 0,0028						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
Hämodialyse						
Vadadustat	1793	981 (54,7)	0,96 [0,91; 1,02]	0,92 [0,80; 1,05]	-0,02 [-0,05; 0,01]	0,2030
Darbepoetin	1797	1021 (56,8)				
Peritonealdialyse						
Vadadustat	152	80 (52,6)	0,72 [0,61; 0,86]	0,41 [0,25; 0,66]	-0,20 [-0,31; -0,10]	<b>0,0004</b>
Darbepoetin	157	115 (73,2)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum RR, Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						



**4.3.1.3.2.3.2 SUE auf Ebene der SOC und PT**

Für SUE auf Ebene der SOC und PT zeigt sich in der Studie CI-0017 sowie der Meta-Analyse eine Vielzahl an signifikanten Interaktionstermen. Da jedoch kein systematisches Auftreten bestimmter signifikanter Interaktionen identifiziert wurde, wird von zufälligen Ergebnissen als Resultat des multiplen Testens und somit von keiner Modifikation des Behandlungseffektes durch bestimmte Subgruppenmerkmale ausgegangen.

**Studie CI-0017**

Tabelle 4-193: Subgruppenanalysen aus der Studie CI-0017 für SUE auf Ebene des SOC: Herzerkrankungen – Subgruppenmerkmal „NYHA-Herzinsuffizienzklasse bei Baseline“

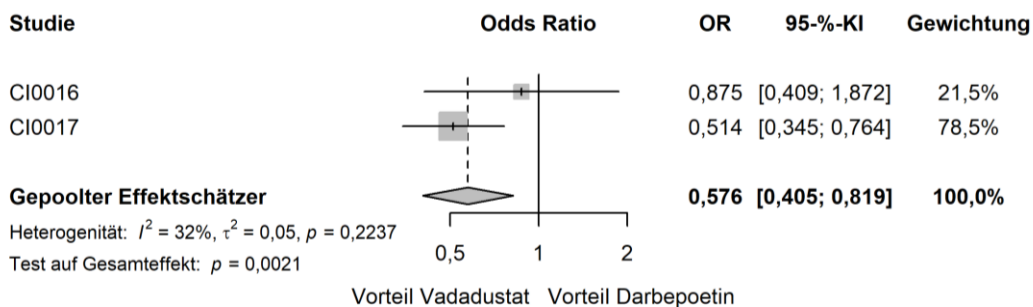
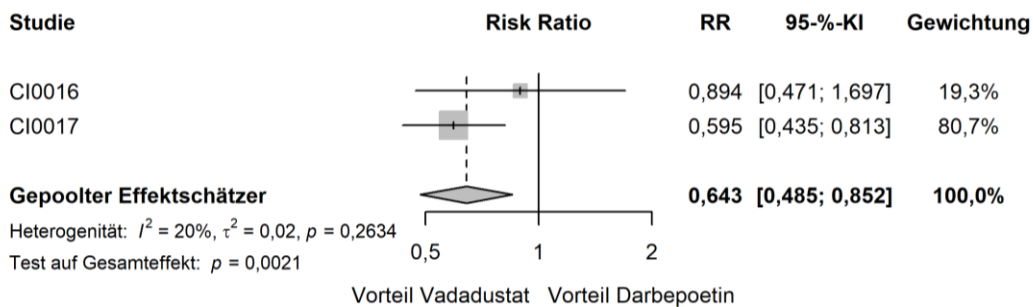
<b>CI-0017 - SUE (Gesamtrate)</b>						
<b>SOC: Herzerkrankungen</b>						
<b>Subgruppe: NYHA-Herzinsuffizienzklasse bei Baseline, Interaktions-p-Wert: 0,0235</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95-%-KI]</b>	<b>OR [95-%-KI]</b>	<b>RD [95-%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b>0 und I</b>						
Vadadustat	1538	229 (14,9)	0,78 [0,66; 0,91]	0,74 [0,61; 0,89]	-0,04 [-0,07; -0,02]	<b>0,0018</b>
Darbepoetin	1540	295 (19,2)				
<b>II und III</b>						
Vadadustat	230	67 (29,1)	1,15 [0,85; 1,55]	1,21 [0,80; 1,83]	0,04 [-0,04; 0,12]	0,4018
Darbepoetin	229	58 (25,3)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Fisher-Test, unstratifizierte Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Vierfeldertafel, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

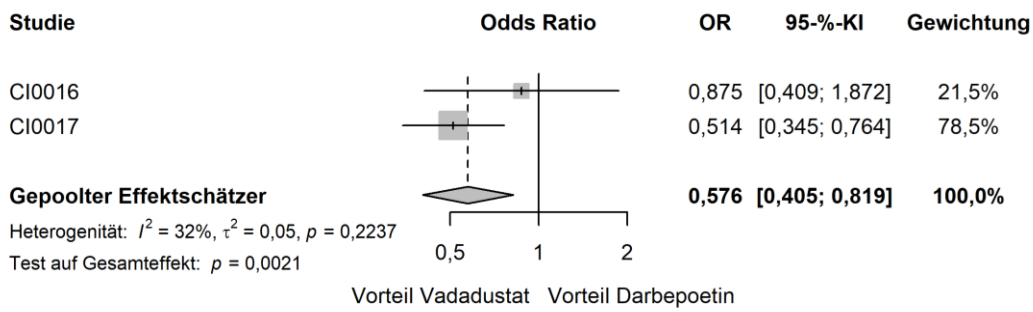
Tabelle 4-194: Subgruppenanalysen aus der Studie CI-0017 für SUE auf Ebene des SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege – Subgruppenmerkmal „Geschlecht“

CI-0017 - SUE (Gesamtrate)						
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
Subgruppe: Geschlecht, Interaktions-p-Wert: 0,0344						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
Weiblich						
Vadadustat	784	13 (1,7)	0,85 [0,41; 1,78]	0,85 [0,40; 1,80]	0,00 [-0,02; 0,01]	0,7064
Darbepoetin	770	15 (1,9)				
Männlich						
Vadadustat	984	35 (3,6)	2,37 [1,30; 4,31]	2,42 [1,31; 4,46]	0,02 [0,01; 0,03]	<b>0,0039</b>
Darbepoetin	999	15 (1,5)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Fisher-Test, unstratifizierte Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Vierfeldertafel, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

### Meta-Analyse

a)





b)

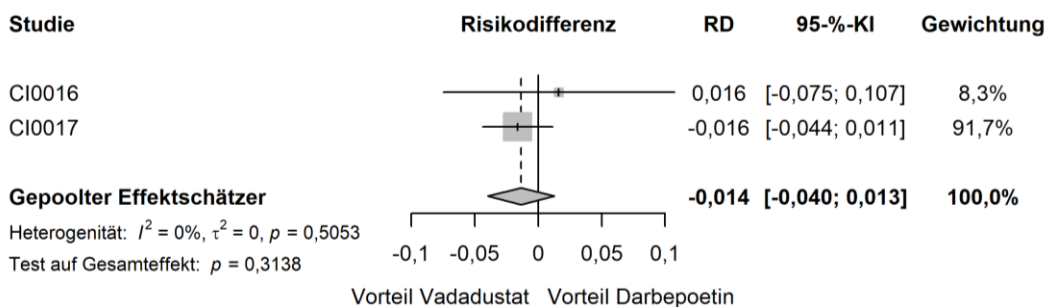
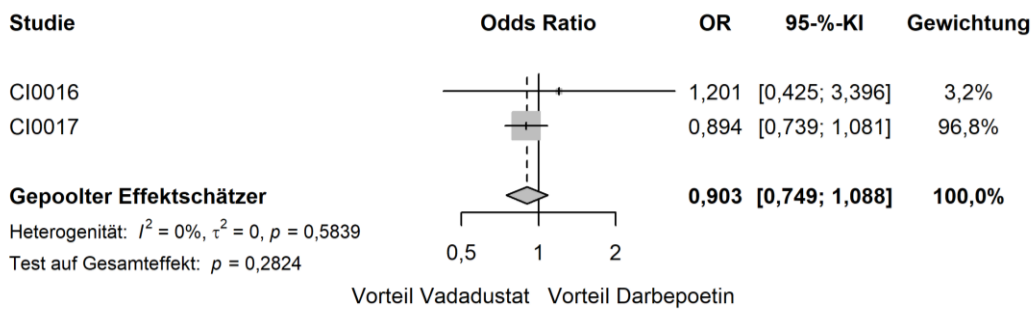
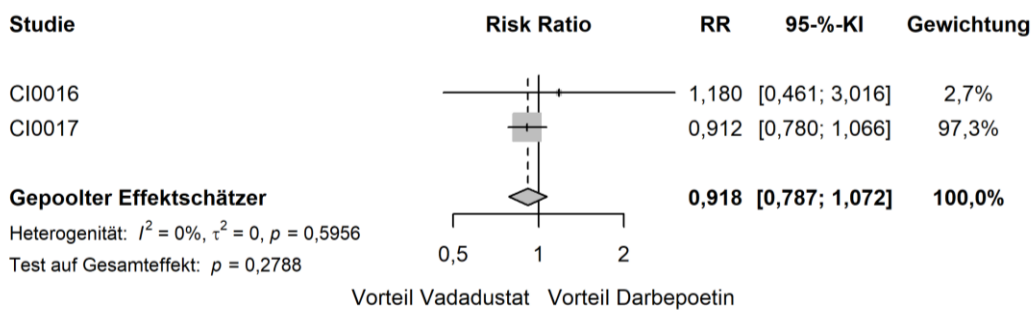


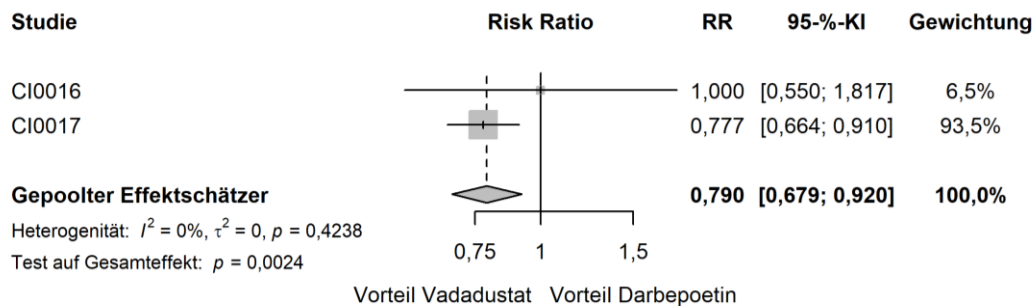
Abbildung 4-91: Forest Plots der Meta-Analyse für SUE auf Ebene des SOC: Herzerkrankungen – Subgruppenmerkmal „Hb-Wert zu Baseline  $</\geq 9,5$  g/dl“

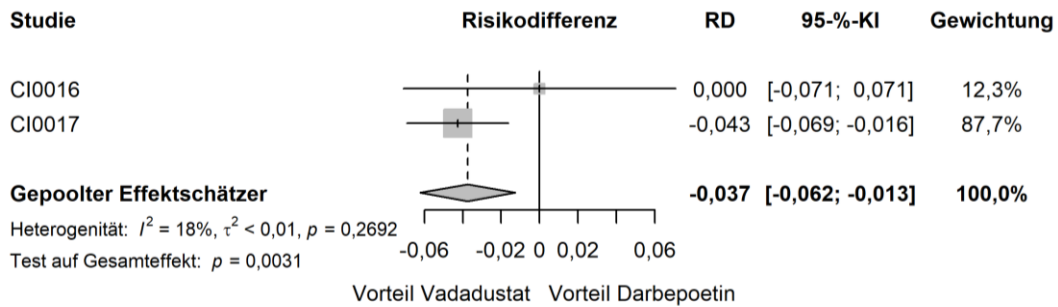
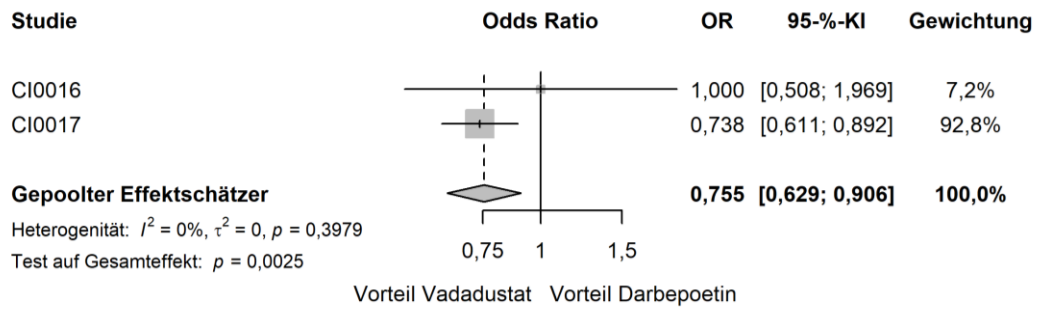
a) Hb-Wert zu Baseline  $< 9,5$  g/dl; b) Hb-Wert zu Baseline  $\geq 9,5$  g/dl.

Tabelle 4-195: Subgruppenanalysen aus der meta-analytischen Zusammenfassung für SUE auf Ebene des SOC: Herzerkrankungen – Subgruppenmerkmal „Hb-Wert zu Baseline < / ≥ 9,5 g/dl“

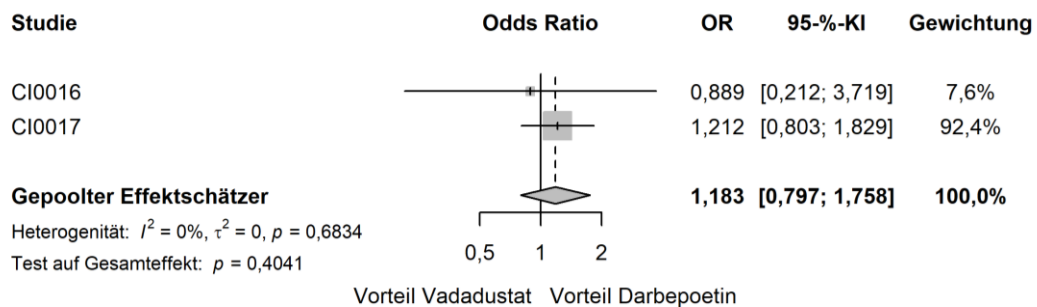
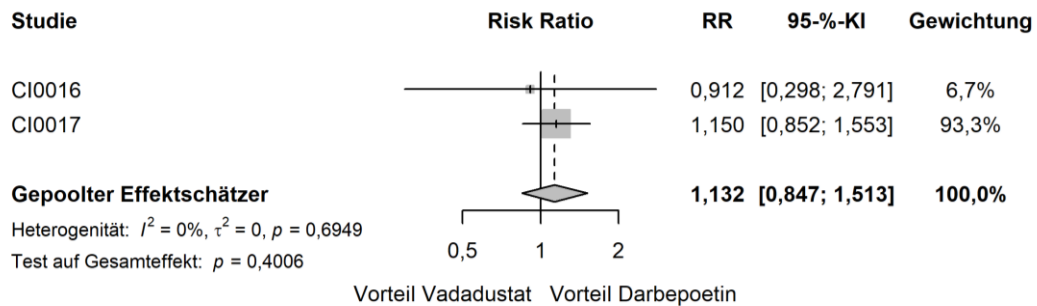
Meta-Analyse - SUE (Gesamtrate)						
SOC: Herzerkrankungen						
Subgruppe: Hb-Wert zu Baseline < / ≥ 9,5 g/dl, Interaktions-p-Wert: 0,0298						
Behandlung	N	n (%)	RR [95-%-KI]	OR [95-%-KI]	RD [95-%-KI]	p-Wert
<b>&lt; 9,5 g/dl</b>						
Vadadustat	394	64 (16,2)	0,64 [0,49; 0,85]	0,58 [0,40; 0,82]	-0,08 [-0,14; -0,03]	<b>0,0021</b>
Darbepoetin	397	99 (24,9)				
<b>≥ 9,5 g/dl</b>						
Vadadustat	1553	255 (16,4)	0,92 [0,79; 1,07]	0,90 [0,75; 1,09]	-0,01 [-0,04; 0,01]	0,2788
Darbepoetin	1558	279 (17,9)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum RR, Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

a)





b)



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

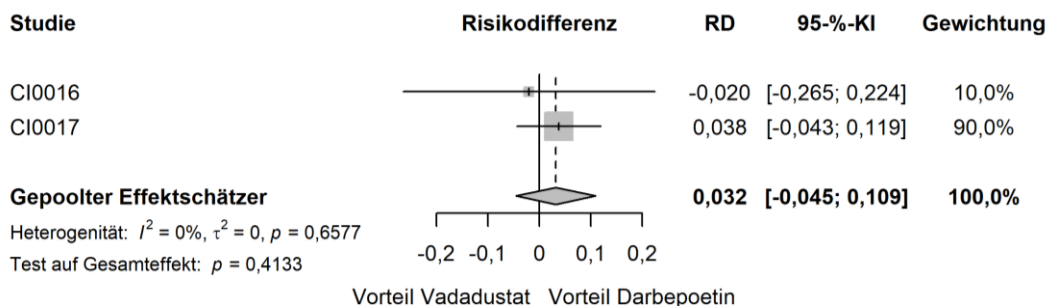


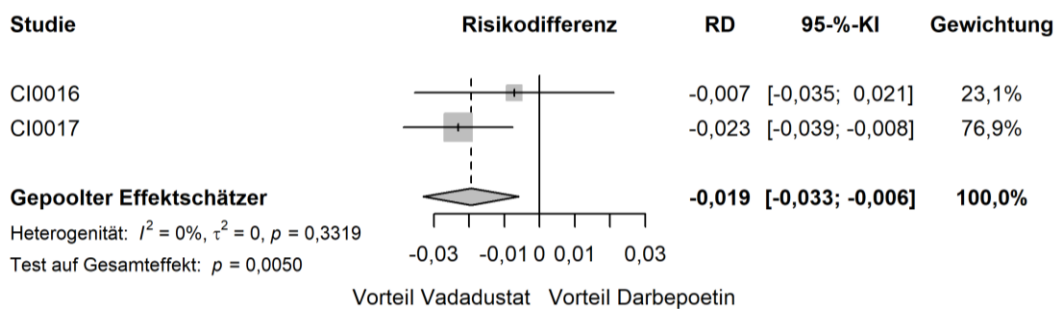
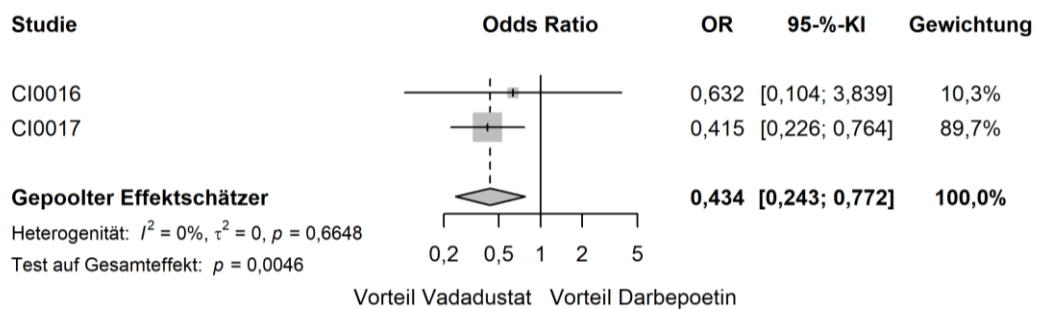
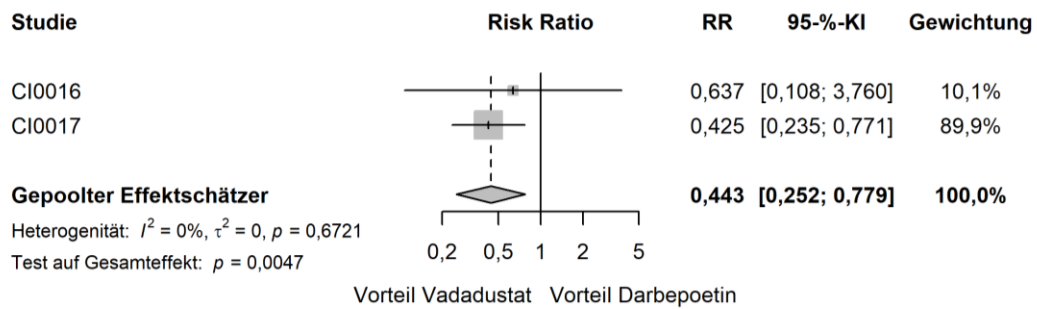
Abbildung 4-92: Forest Plots der Meta-Analyse für SUE auf Ebene des SOC: Herzerkrankungen – Subgruppenmerkmal „NYHA-Herzinsuffizienzklasse bei Baseline“

a) NYHA-Herzinsuffizienzklasse 0 und I; b) NYHA-Herzinsuffizienzklasse II und III.

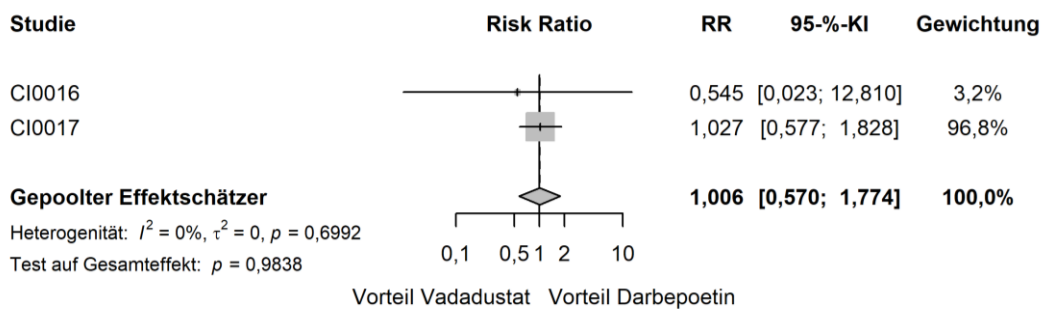
Tabelle 4-196: Subgruppenanalysen aus der meta-analytischen Zusammenfassung für SUE auf Ebene des SOC: Herzerkrankungen – Subgruppenmerkmal „NYHA-Herzinsuffizienzklasse bei Baseline“

SUE (Gesamtrate)						
SOC: Herzerkrankungen						
Subgruppe: NYHA-Herzinsuffizienzklasse bei Baseline, Interaktions-p-Wert: 0,0312						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
0 und I						
Vadadustat	1698	248 (14,6)	0,79 [0,68; 0,92]	0,75 [0,63; 0,91]	-0,04 [-0,06; -0,01]	<b>0,0024</b>
Darbepoetin	1700	314 (18,5)				
II und III						
Vadadustat	249	71 (28,5)	1,13 [0,85; 1,51]	1,18 [0,80; 1,76]	0,03 [-0,04; 0,11]	0,4006
Darbepoetin	255	64 (25,1)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum RR, Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

a)



b)



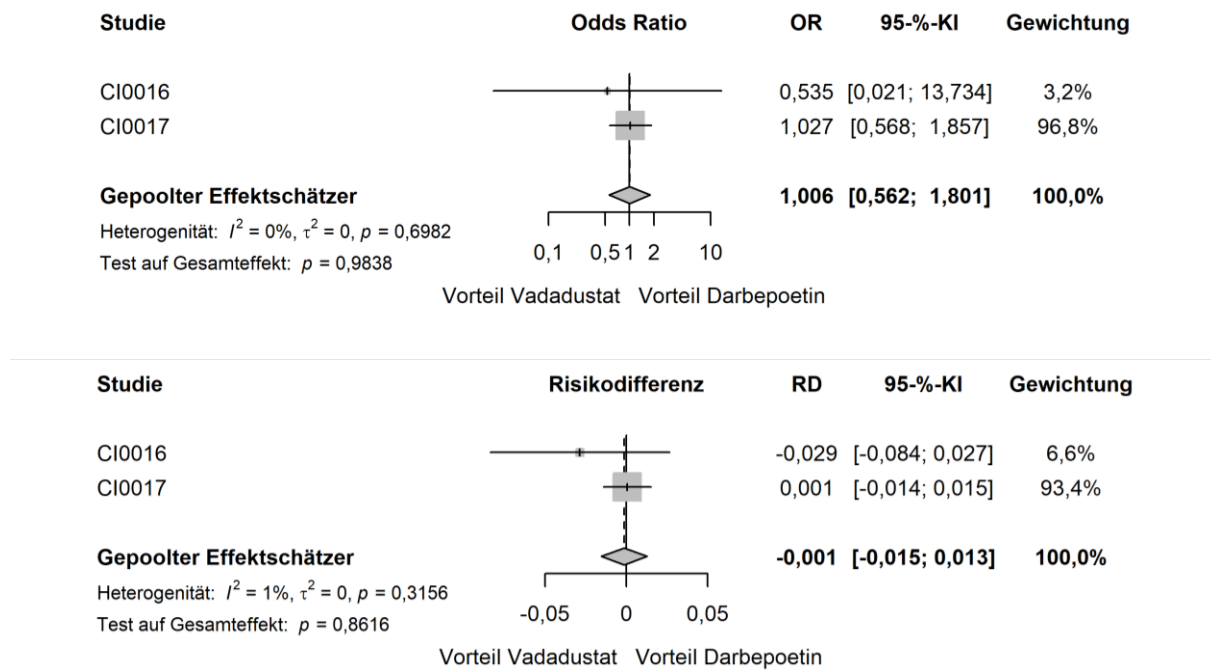


Abbildung 4-93: Forest Plots der Meta-Analyse für SUE auf Ebene des SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) – Subgruppenmerkmal „Ferritin zu Baseline  $</\geq 754$  ng/ml“

a) Ferritin zu Baseline  $< 754$  ng/ml; b) Ferritin zu Baseline  $\geq 754$  ng/ml.

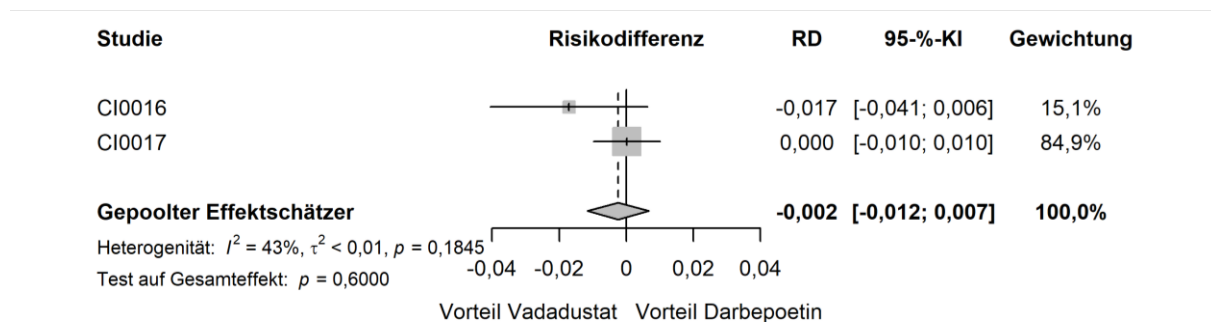
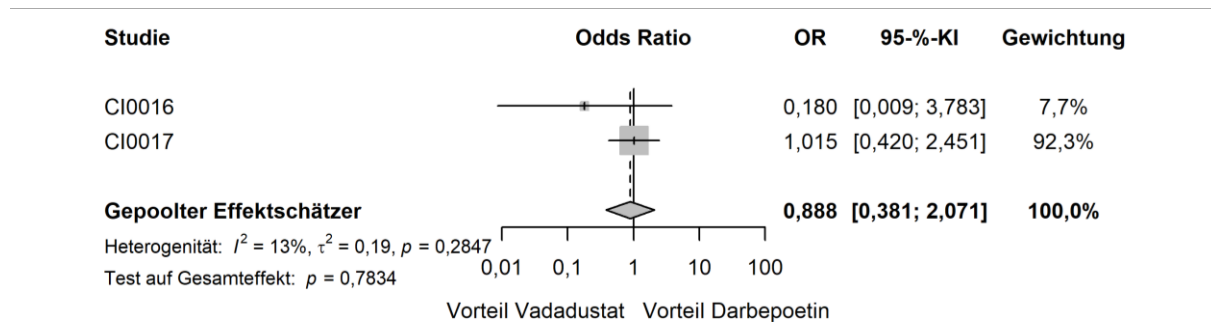
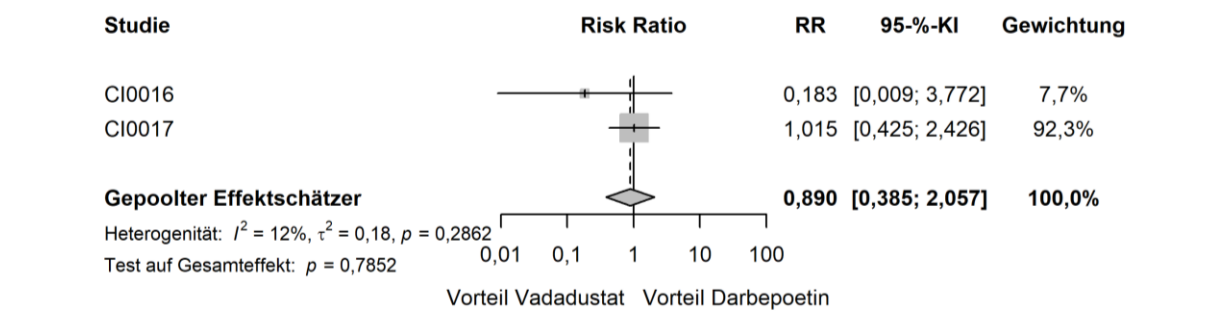
Tabelle 4-197: Subgruppenanalysen aus der meta-analytischen Zusammenfassung für SUE auf Ebene des SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) – Subgruppenmerkmal „Ferritin zu Baseline  $</\geq 754$  ng/ml“

Meta-Analyse - SUE (Gesamtrate)						
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						
Subgruppe: Ferritin zu Baseline $</\geq 754$ ng/ml, Interaktions-p-Wert: 0,0446						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
$<$ dem Median von Ferritin zu Baseline (754 ng/ml)						
Vadadustat	1033	17 (1,6)	0,44 [0,25; 0,78]	0,43 [0,24; 0,77]	-0,02 [-0,03; -0,01]	<b>0,0047</b>
Darbepoetin	1044	39 (3,7)				
$\geq$ dem Median von Ferritin zu Baseline (754 ng/ml)						
Vadadustat	913	23 (2,5)	1,01 [0,57; 1,77]	1,01 [0,56; 1,80]	0,00 [-0,02; 0,01]	0,9838
Darbepoetin	911	23 (2,5)				



Meta-Analyse - SUE (Gesamtrate)						
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						
Subgruppe: Ferritin zu Baseline < / ≥ 754 ng/ml, Interaktions-p-Wert: 0,0446						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum RR, Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

a)



b)

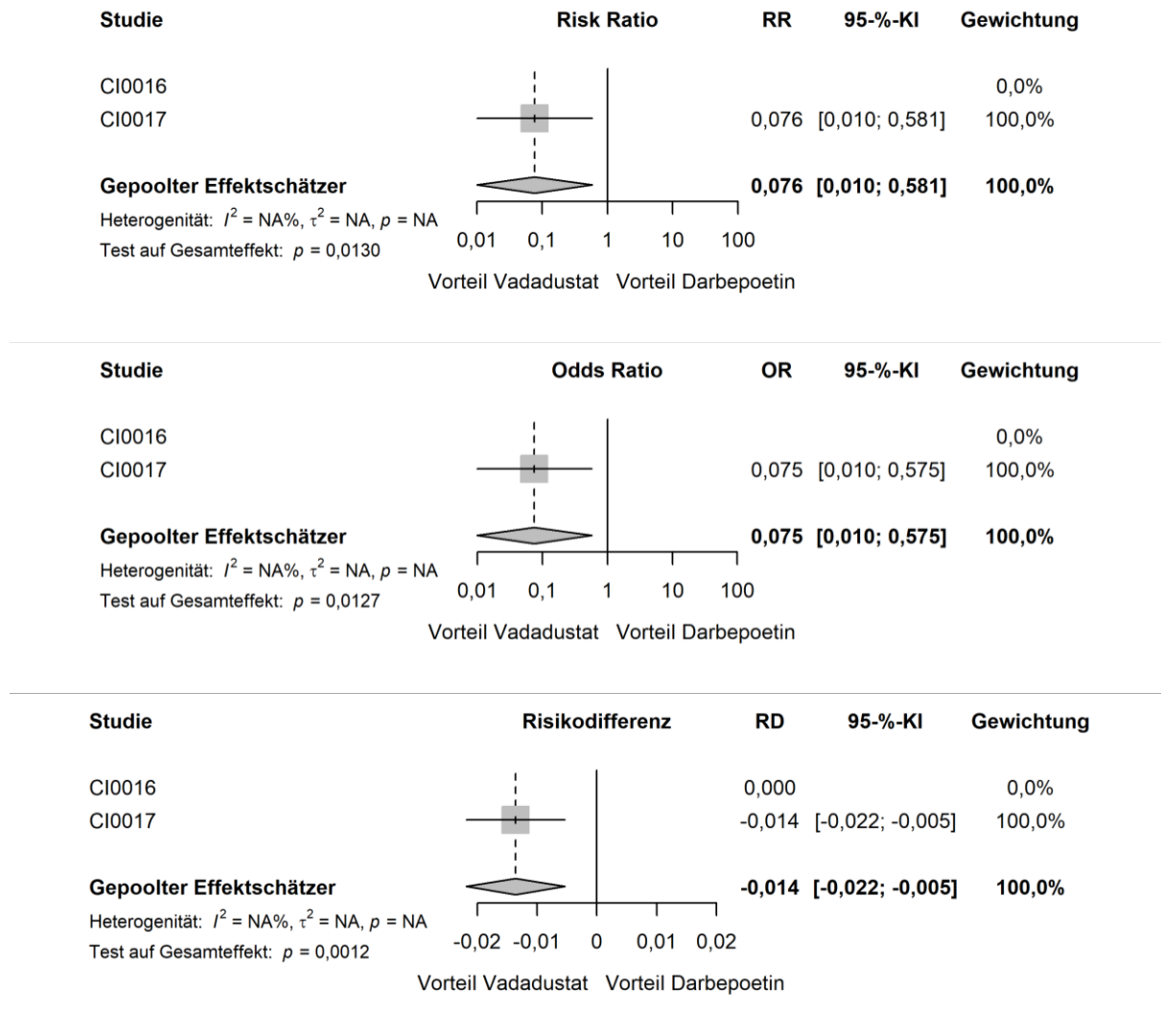


Abbildung 4-94: Forest Plots der Meta-Analyse für SUE auf Ebene des PT: Gemütszustand verändert – Subgruppenmerkmal „TSAT zu Baseline  $< / \geq 35\%$ “

a) TSAT zu Baseline  $< 35\%$ ; b) TSAT zu Baseline  $\geq 35\%$ .

Tabelle 4-198: Subgruppenanalysen aus der meta-analytischen Zusammenfassung für SUE auf Ebene des PT: Gemütszustand verändert – Subgruppenmerkmal „TSAT zu Baseline  $</\geq$  35 %“

Meta-Analyse - SUE (Gesamtrate)						
SOC: Psychiatrische Erkrankungen - PT: Gemütszustand verändert						
Subgruppe: TSAT zu Baseline $</\geq$ 35 %, Interaktions-p-Wert: 0,0283						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
$<$ dem Median der TSAT zu Baseline (35 %)						
Vadadustat	1000	10 (1,0)	0,89 [0,39; 2,06]	0,89 [0,38; 2,07]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,7852
Darbepoetin	1002	12 (1,2)				
$\geq$ dem Median der TSAT zu Baseline (35 %)						
Vadadustat	944	1 (0,1)	0,08 [0,01; 0,58]	0,08 [0,01; 0,58]	-0,01 [-0,02; -0,01]	<b>0,0130</b>
Darbepoetin	953	13 (1,4)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum RR, Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

#### 4.3.1.3.2.3.4 Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE

Für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE“ zeigen sich sowohl in der Studie CI-0017 als auch in der Meta-Analyse signifikante Interaktionsterme für das Subgruppenmerkmal „Dialysetyp“. Die Effektschätzer sind dabei gleichgerichtet. Während in der Subgruppe der Peritonealdialyse-Patienten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Vadadustat- und dem Darbepoetin-Arm besteht, zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Darbepoetin in der Subgruppe der Hämodialyse-Patienten. Obwohl eine Effektmodifikation durch das genannte Subgruppenmerkmal möglich erscheint, gilt es zu beachten, dass gemäß der allgemeinen Methoden des IQWiG durch multiples Testen falsch positive Ergebnisse auftreten können und insbesondere nicht *a priori* geplante Analysen, wie die hier betrachtete, generell keinen Beweischarakter haben [33]. Insgesamt betrachtet wird somit von keiner Modifikation des Behandlungseffektes ausgegangen.

**Studie CI-0017**

Tabelle 4-199: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE (Gesamtrate)“ aus der Studie CI-0017 – Subgruppenmerkmal „Dialysetyp“

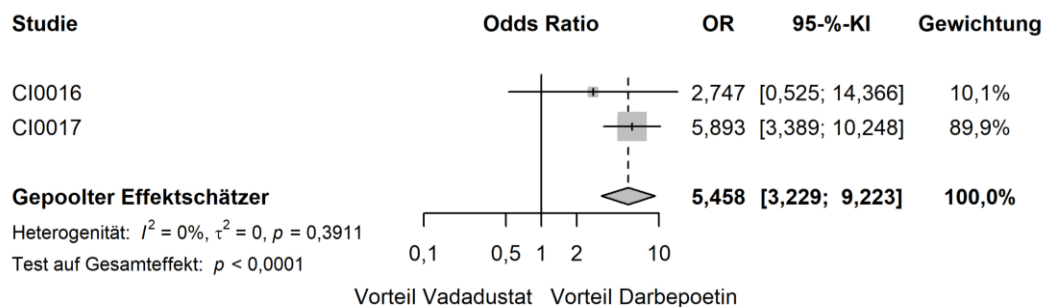
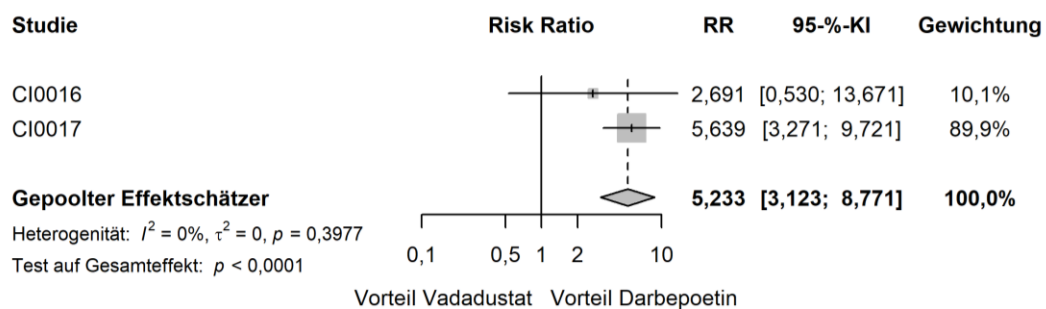
CI-0017 - Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE						
Subgruppe: Dialysetyp, Interaktions-p-Wert: 0,0245						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
Hämodialyse						
Vadadustat	1636	85 (5,2)	5,64 [3,27; 9,72]	5,89 [3,39; 10,25]	0,04 [0,03; 0,05]	< 0,0001
Darbepoetin	1628	15 (0,9)				
Peritonealdialyse						
Vadadustat	131	6 (4,6)	1,29 [0,40; 4,13]	1,31 [0,39; 4,38]	0,01 [-0,04; 0,06]	0,7630
Darbepoetin	141	5 (3,5)				

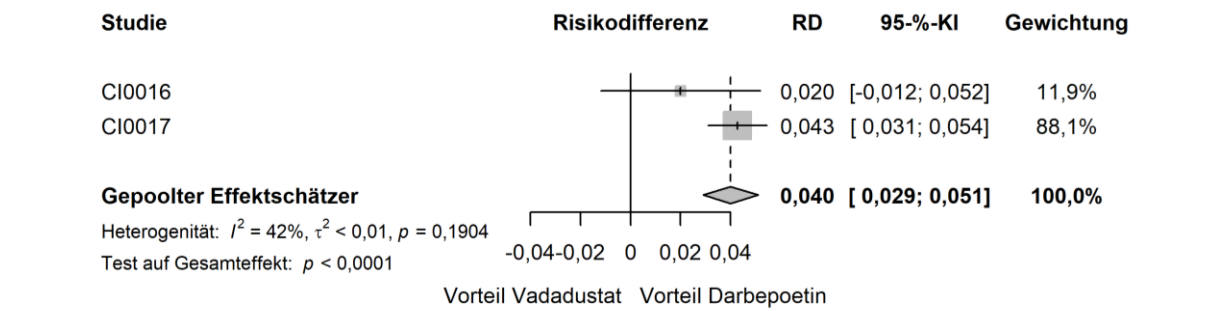
*Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Fisher-Test, unstratifizierte Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR and RD) mittels Vierfeldertafel, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.*

N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall

**Meta-Analyse**

a)





b)

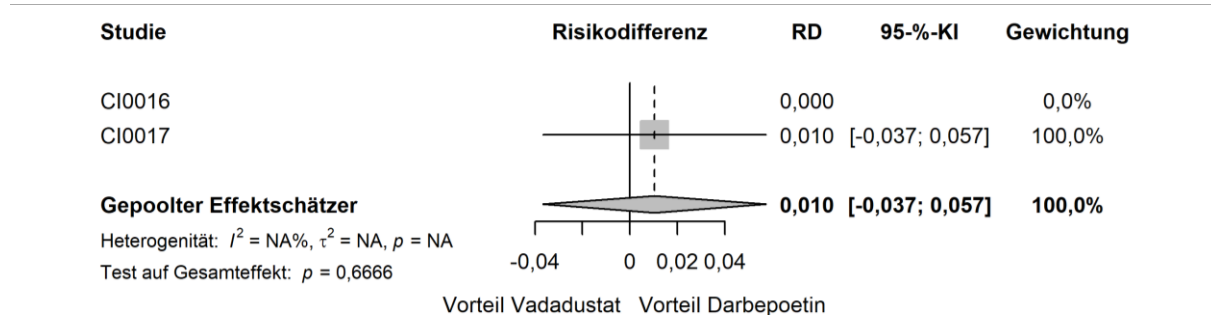
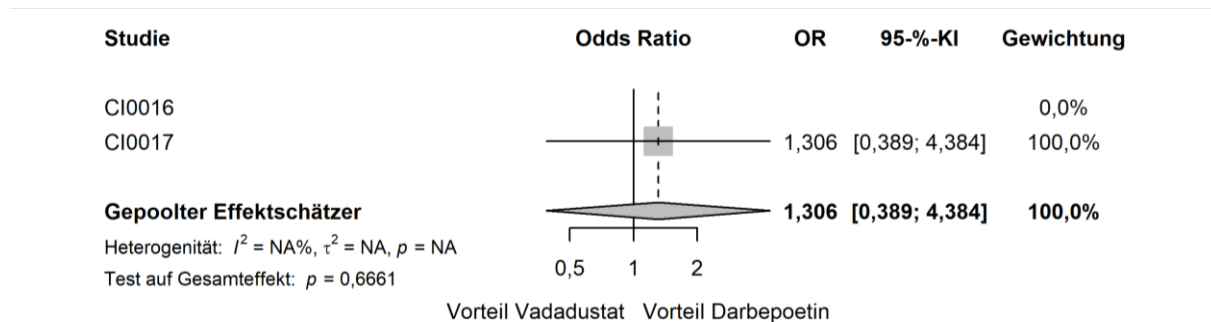
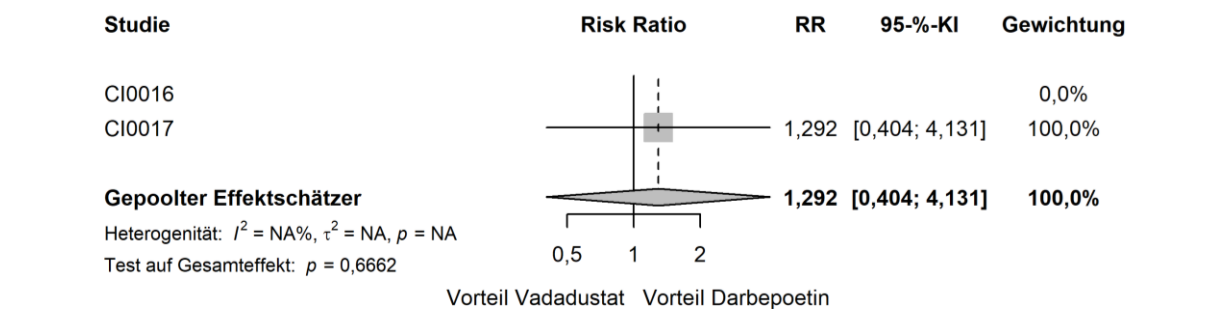


Abbildung 4-95: Forest Plots der Meta-Analyse für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE (Gesamtrate)“ – Subgruppenmerkmal „Dialysetyp“

a) Hämodialyse; b) Peritonealdialyse.

Tabelle 4-200: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE (Gesamtrate)“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „Dialysetyp“

Meta-Analyse - Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE						
Subgruppe: Dialysetyp, Interaktions-p-Wert: 0,0311						
Behandlung	N	n (%)	RR [95-%-KI]	OR [95-%-KI]	RD [95-%-KI]	p-Wert
Hämodialyse						
Vadadustat	1793	90 (5,0)	5,23 [3,12; 8,77]	5,46 [3,23; 9,22]	0,04 [0,03; 0,05]	< 0,0001
Darbepoetin	1797	17 (0,9)				
Peritonealdialyse						
Vadadustat	152	6 (4,0)	1,29 [0,40; 4,13]	1,31 [0,39; 4,38]	0,01 [-0,04; 0,06]	0,6662
Darbepoetin	157	5 (3,2)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum RR, Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

#### 4.3.1.3.2.3.5 UE von besonderem Interesse

##### 4.3.1.3.2.3.5.1 Überempfindlichkeit

Für das UE von besonderem Interesse „Überempfindlichkeit“ zeigen sich sowohl in der Studie CI-0017 als auch in der Meta-Analyse signifikante Interaktionsterme für das Subgruppenmerkmal „Dialysetyp“. Die Effektschätzer sind dabei gleichgerichtet. Während in der Subgruppe der Hämodialyse-Patienten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Vadadustat- und dem Darbepoetin-Arm besteht, zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Vadadustat in der Subgruppe der Peritonealdialyse-Patienten. Obwohl eine Effektmodifikation durch das genannte Subgruppenmerkmal möglich erscheint, gilt es zu beachten, dass gemäß der allgemeinen Methoden des IQWiG durch multiples Testen falsch positive Ergebnisse auftreten können und insbesondere nicht *a priori* geplante Analysen, wie die hier betrachtete, generell keinen Beweischarakter haben [33]. Insgesamt betrachtet wird somit von keiner Modifikation des Behandlungseffektes ausgegangen.

Darüber hinaus zeigen sich in der Studie CI-0017 sowie in der meta-analytischen Zusammenfassung ein signifikanter Interaktionsterm für das Subgruppenmerkmal „TSAT zu

Baseline  $< / \geq 35\%$ <sup>19</sup>, wobei die Effektschätzer nicht gleichgerichtet sind. In beiden Gruppen bestehen jedoch analog zur Gesamtpopulation keine signifikanten Behandlungseffekte. Somit wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „TSAT zu Baseline  $< / \geq 35\%$ “ ausgegangen.

### Studie CI-0017

Tabelle 4-201: Subgruppenanalysen für das UE von besonderem Interesse „Überempfindlichkeit“ aus der Studie CI-0017 – Subgruppenmerkmal „Dialysetyp“

CI-0017 - UE von besonderem Interesse (Gesamtrate) - Überempfindlichkeit						
Subgruppe: Dialysetyp, Interaktions-p-Wert: 0,0095						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
Hämodialyse						
Vadadustat	1636	133 (8,1)	1,04 [0,83; 1,32]	1,05 [0,81; 1,35]	0,00 [-0,02; 0,02]	0,7468
Darbepoetin	1628	127 (7,8)				
Peritonealdialyse						
Vadadustat	131	5 (3,8)	0,28 [0,11; 0,74]	0,25 [0,09; 0,70]	-0,10 [-0,16; -0,03]	<b>0,0052</b>
Darbepoetin	141	19 (13,5)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Fisher-Test, unstratifizierte Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Vierfeldertafel, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

Tabelle 4-202: Subgruppenanalysen für das UE von besonderem Interesse „Überempfindlichkeit“ aus der Studie CI-0017 – Subgruppenmerkmal „TSAT zu Baseline  $< / \geq 35\%$ “

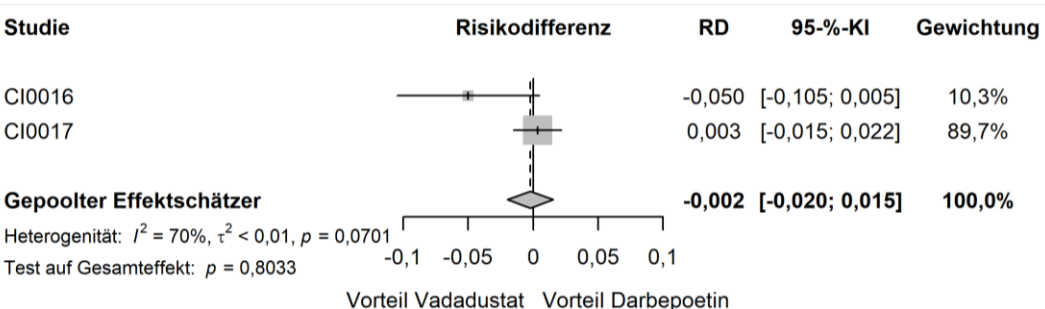
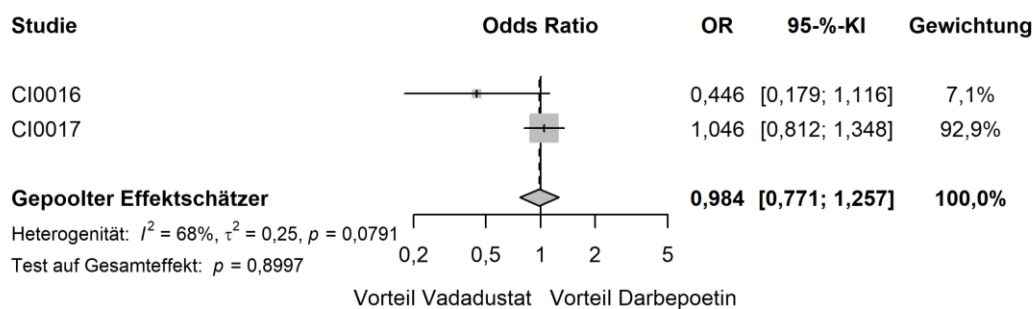
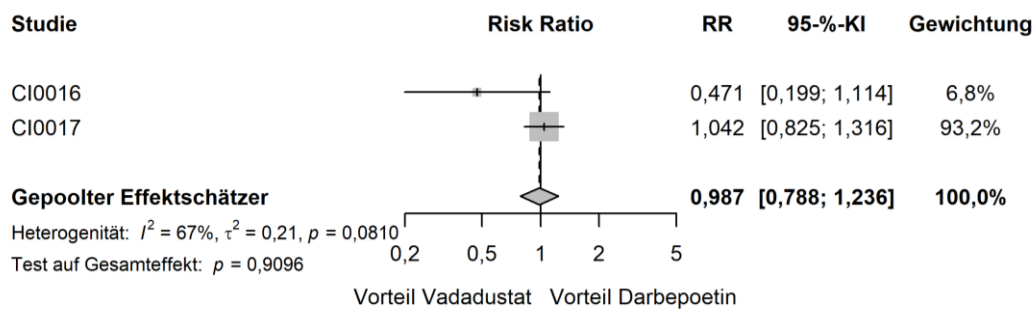
CI-0017 - SUE von besonderem Interesse (Gesamtrate) - Überempfindlichkeit						
Subgruppe: TSAT zu Baseline 30, Interaktions-p-Wert: 0,4815						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
< dem Median der TSAT zu Baseline (30 %)						
Vadadustat	525	5 (0,9)	1,26 [0,34; 4,68]	1,27 [0,34; 4,74]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,7516
Darbepoetin	531	4 (0,8)				

<sup>19</sup> TSAT von 35 % entspricht dem Median zu Baseline in der Studie CI-0017.

CI-0017 - SUE von besonderem Interesse (Gesamtrate) - Überempfindlichkeit						
Subgruppe: TSAT zu Baseline 30, Interaktions-p-Wert: 0,4815						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
≥ dem Median der TSAT zu Baseline (30 %)						
Vadadustat	1240	11 (0,9)	0,73 [0,34; 1,59]	0,73 [0,33; 1,60]	0,00 [-0,01; 0,00]	0,4394
Darbepoetin	1238	15 (1,2)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Fisher-Test, unstratifizierte Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Vierfeldertafel, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

### Meta-Analyse

a)





b)

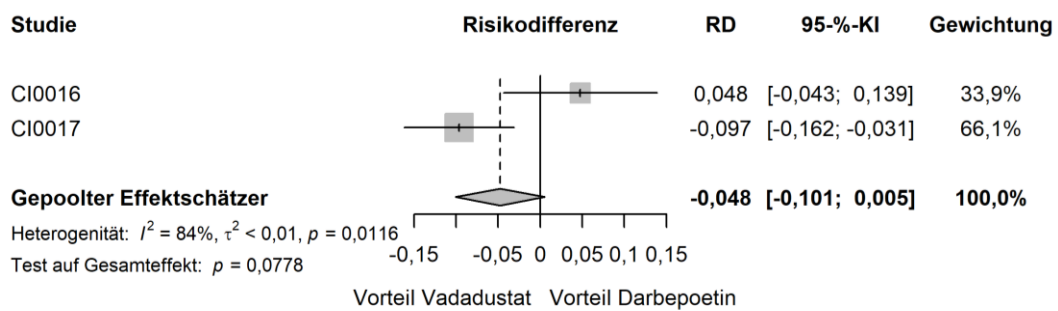
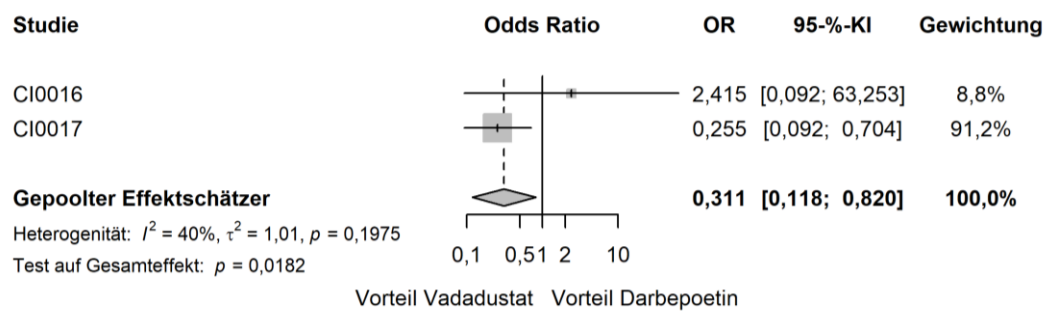
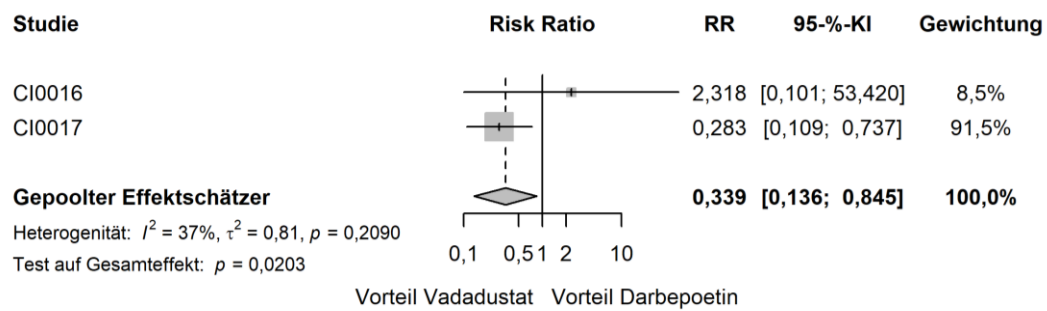


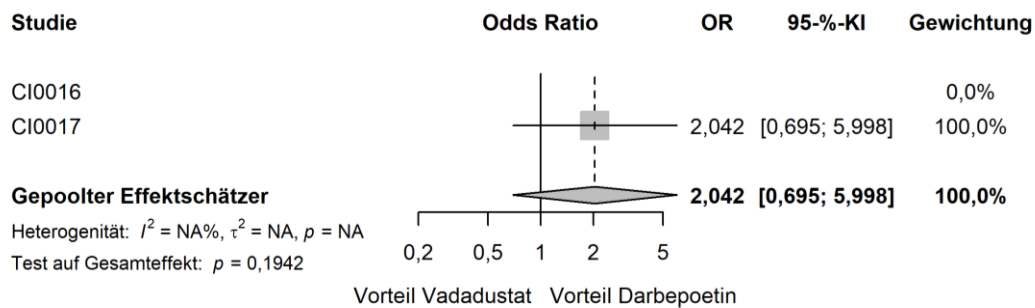
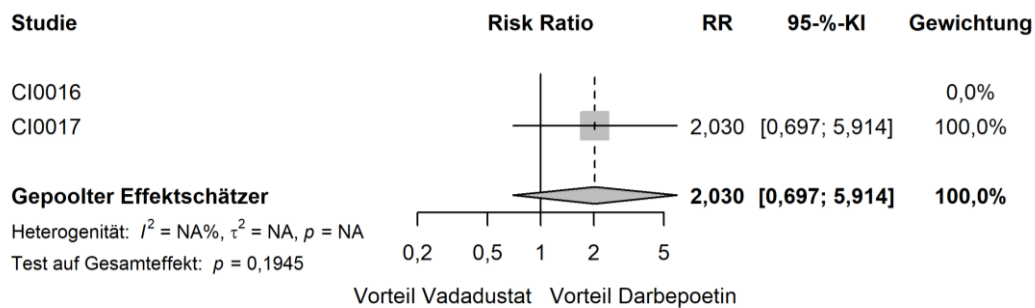
Abbildung 4-96: Forest Plots der Meta-Analyse für das UE von besonderem Interesse „Überempfindlichkeit“ – Subgruppenmerkmal „Dialysetyp“

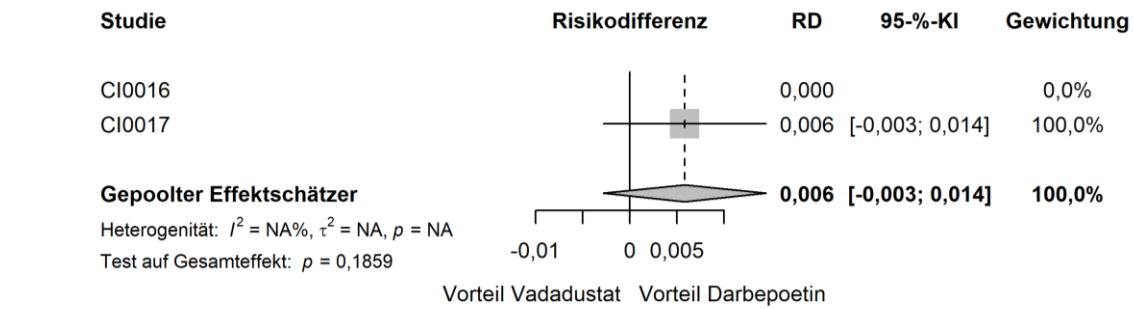
a) Hämodialyse; b) Peritonealdialyse.

Tabelle 4-203: Subgruppenanalysen für das UE von besonderem Interesse „Überempfindlichkeit“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „Dialysetyp“

Meta-Analyse - UE von besonderem Interesse (Gesamtrate) - Überempfindlichkeit						
Subgruppe: Dialysetyp, Interaktions-p-Wert: 0,0260						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
Hämodialyse						
Vadadustat	1793	140 (7,8)	0,99 [0,79; 1,24]	0,98 [0,77; 1,26]	0,00 [-0,02; 0,02]	0,9096
Darbepoetin	1797	143 (8,0)				
Peritonealdialyse						
Vadadustat	152	6 (4,0)	0,34 [0,14; 0,85]	0,31 [0,12; 0,82]	-0,05 [-0,10; 0,01]	<b>0,0203</b>
Darbepoetin	157	19 (12,1)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum RR, Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

a)





b)

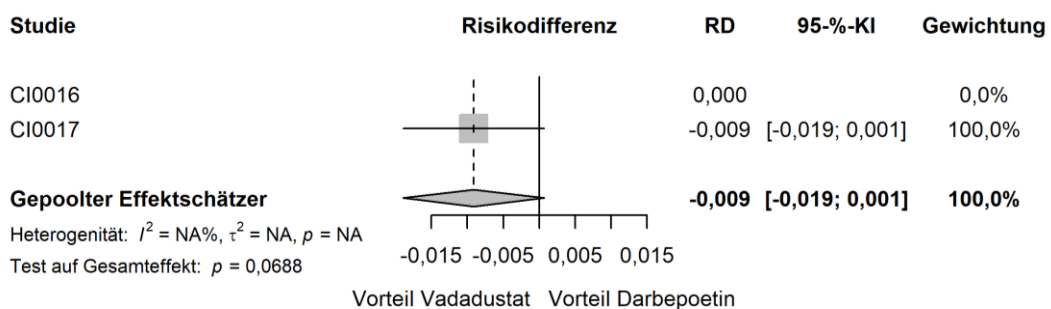
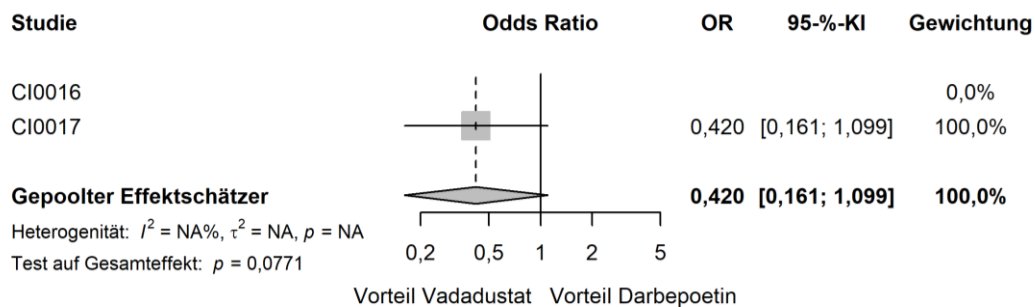
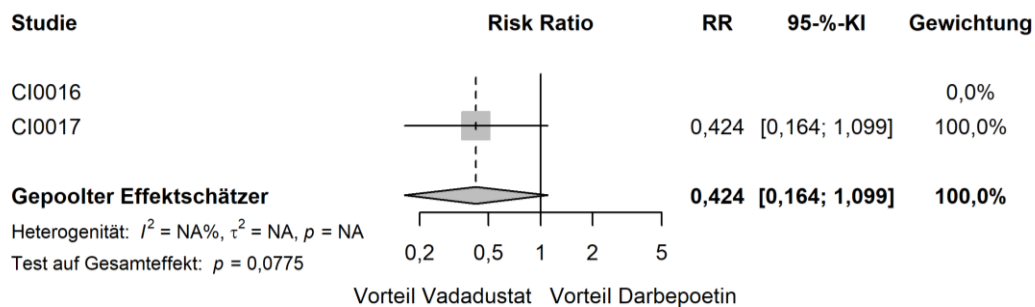


Abbildung 4-97: Forest Plots der Meta-Analyse für das SUE von besonderem Interesse „Überempfindlichkeit“ – Subgruppenmerkmal „TSAT zu Baseline  $< / \geq 35\%$ “

a) TSAT zu Baseline  $< 35\%$ ; b) TSAT zu Baseline  $\geq 35\%$ .

Tabelle 4-204: Subgruppenanalysen für das SUE von besonderem Interesse „Überempfindlichkeit“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „TSAT zu Baseline  $< / \geq 35\%$ “

Meta-Analyse - SUE von besonderem Interesse (Gesamtrate) - Überempfindlichkeit						
Subgruppe: TSAT zu Baseline $< / \geq 35\%$ , Interaktions-p-Wert: 0,0321						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
< dem Median der TSAT zu Baseline (35 %)						
Vadadustat	1000	10 (1,0)	2,03 [0,70; 5,91]	2,04 [0,70; 6,00]	0,01 [0,00; 0,01]	0,1945
Darbepoetin	1002	5 (0,5)				
$\geq$ dem Median der TSAT zu Baseline (35 %)						
Vadadustat	944	6 (0,6)	0,42 [0,16; 1,10]	0,42 [0,16; 1,10]	-0,01 [-0,02; 0,00]	0,0775
Darbepoetin	953	14 (1,5)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum RR, Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

#### 4.3.1.3.2.3.5.2 Hyperkaliämie

Für das UE von besonderem Interesse „Hyperkaliämie“ zeigt sich in der Studie CI-0017 ein signifikanter Interaktionsterm für das Subgruppenmerkmal „Dialysetyp“. Die Effektschätzer sind dabei gleichgerichtet. Während in der Subgruppe der Hämodialyse-Patienten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Vadadustat- und dem Darbepoetin-Arm besteht, zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Vadadustat in der Subgruppe der Peritonealdialyse-Patienten. In der Studie CI-0016 sowie im Rahmen der Meta-Analyse besteht jedoch keine entsprechende signifikante Interaktion. Somit besteht keine Replizierbarkeit der Ergebnisse. Folglich wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes für das UE von besonderem Interesse „Hyperkaliämie“ durch das Subgruppenmerkmal „Dialysetyp“ ausgegangen.

**Studie CI-0017**

Tabelle 4-205: Subgruppenanalysen für das UE von besonderem Interesse „Hyperkaliämie“ aus der Studie CI-0017 – Subgruppenmerkmal „Dialysetyp“

<b>CI-0017 - UE von besonderem Interesse (Gesamtrate) - Hyperkaliämie</b>						
<b>Subgruppe: Dialysetyp, Interaktions-p-Wert: 0,0393</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95-%-KI]</b>	<b>OR [95-%-KI]</b>	<b>RD [95-%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Hämodialyse</b>						
Vadadustat	1636	152 (9,3)	0,86 [0,70; 1,06]	0,85 [0,68; 1,07]	-0,01 [-0,04; 0,01]	0,1799
Darbepoetin	1628	175 (10,8)				
<b>Peritonealdialyse</b>						
Vadadustat	131	8 (6,1)	0,37 [0,17; 0,81]	0,33 [0,14; 0,78]	-0,10 [-0,18; -0,03]	<b>0,0121</b>
Darbepoetin	141	23 (16,3)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Fisher-Test, unstratifizierte Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Vierfeldertafel, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

**4.3.1.3.2.3.5.3 Verschlechterung der Hypertonie**

Für UE von besonderem Interesse zur „Verschlechterung der Hypertonie“, welche unabhängig vom Schweregrad betrachtet werden, zeigen sich keine signifikanten Interaktionsterme.

Für schwere UE von besonderem Interesse zur „Verschlechterung der Hypertonie“ zeigt sich im Rahmen der Meta-Analyse ein signifikanter Interaktionsterm für das Subgruppenmerkmal „Hb-Wert zu Baseline  $< / \geq 10,0$  g/dl“. Dabei sind die Effektschätzer nicht gleichgerichtet. Während für die Subgruppe der Patienten mit einem Hb-Wert zu Baseline  $< 10,0$  g/dl analog zur Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied besteht, zeigt sich bei der Subgruppe der Patienten mit einem Hb-Wert zu Baseline  $\geq 10,0$  g/dl ein signifikanter Vorteil für Vadadustat.

Für SUE von besonderem Interesse zur „Verschlechterung der Hypertonie“ zeigen sich signifikante Interaktionsterme für das Subgruppenmerkmal „Hb-Wert zu Baseline  $< 10,0$  g/dl“ sowohl in der Studie CI-0017 als auch im Rahmen der meta-analytischen Auswertung. Es zeigen sich analoge Effekte zur Subgruppenanalyse der schweren UE von besonderem Interesse zur „Verschlechterung der Hypertonie“. Die Effektschätzer sind ebenfalls nicht gleichgerichtet. Für die Subgruppe der Patienten mit einem Hb-Wert zu Baseline  $< 10,0$  g/dl zeigen sich analog zur Gesamtpopulation keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede. Dagegen

besteht in der Subgruppe der Patienten mit einem Hb-Wert zu Baseline  $\geq 10,0$  g/dl ein signifikanter Vorteil für Vadadustat. Darüber hinaus zeigt sich im Rahmen der Meta-Analyse eine signifikante Interaktion für SUE von besonderem Interesse zur „Verschlechterung der Hypertonie“ für das Subgruppenmerkmal „Hb-Wert zu Baseline  $</\geq 9,5$  g/dl“, wobei die Effekte vergleichbar zum Subgruppenmerkmal „Hb-Wert zu Baseline  $</\geq 10,0$  g/dl“ sind.

Obwohl eine Effektmodifikation durch die genannten Subgruppenmerkmale möglich erscheinen, gilt es zu beachten, dass gemäß der allgemeinen Methoden des IQWiG durch multiples Testen falsch positive Ergebnisse auftreten können und insbesondere nicht *a priori* geplante Analysen, wie die hier betrachtete, generell keinen Beweischarakter haben [33]. Somit bleibt insgesamt betrachtet unklar, ob eine Modifikation des Behandlungseffektes vorliegt.

Für SUE von besonderem Interesse zur „Verschlechterung der Hypertonie“ zeigt sich außerdem ein signifikanter Interaktionsterm für das Subgruppenmerkmal „Abstammung“, wobei die Effektschätzer nicht gleichgerichtet waren. Es besteht jedoch in allen Subgruppen kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen Vadadustat und Darbepoetin. Somit wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Abstammung“ ausgegangen.

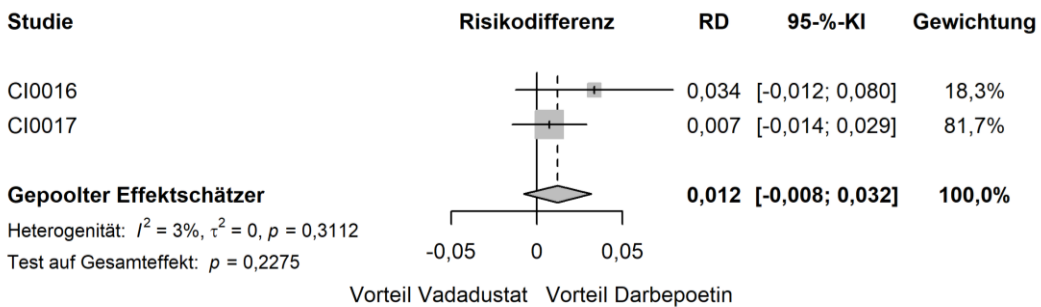
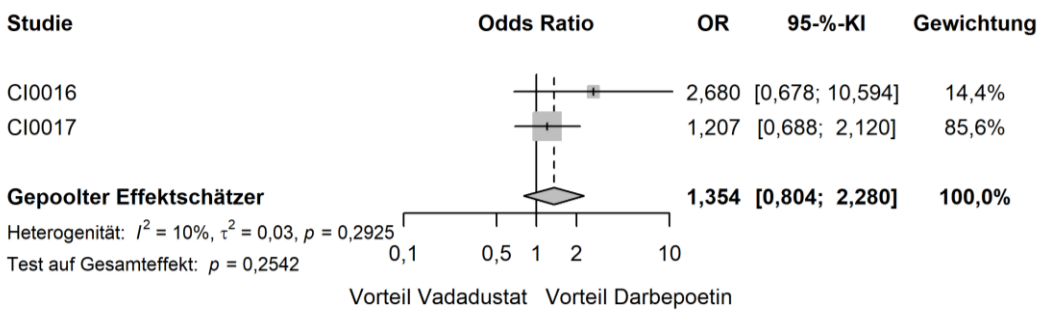
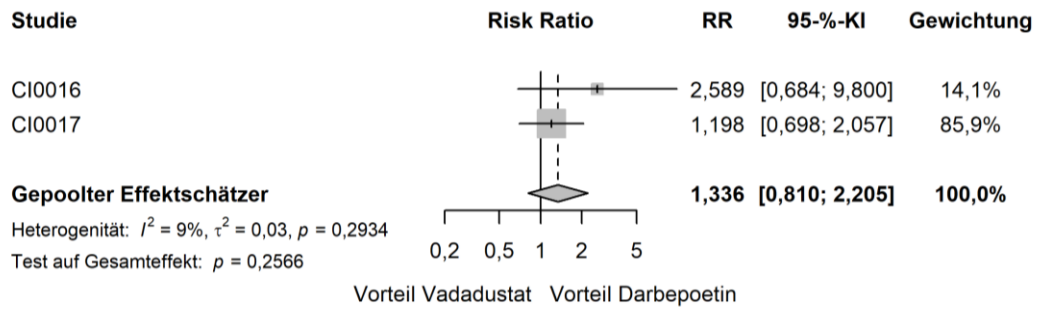
### Studie CI-0017

Tabelle 4-206: Subgruppenanalysen für das SUE von besonderem Interesse „Verschlechterung der Hypertonie“ aus der Studie CI-0017 – Subgruppenmerkmal „Hb-Wert zu Baseline  $</\geq 10,0$  g/dl“

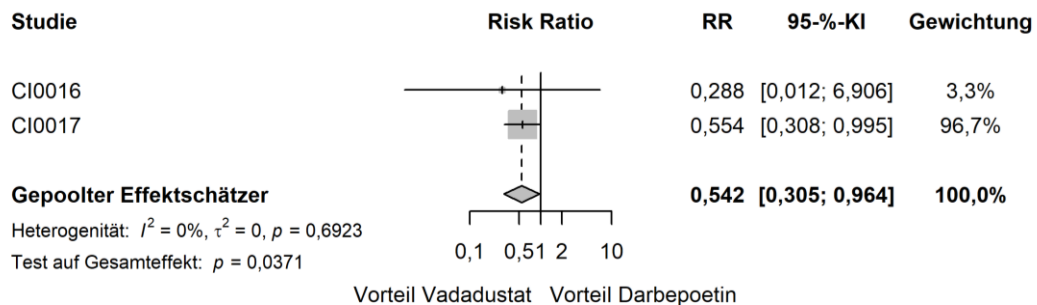
CI-0017 - SUE von besonderem Interesse (Gesamtrate) - Verschlechterung der Hypertonie						
Subgruppe: Hb-Wert zu Baseline $</\geq 10,0$ g/dl, Interaktions-p-Wert: 0,0341						
Behandlung	N	n (%)	RR [95-%-KI]	OR [95-%-KI]	RD [95-%-KI]	p-Wert
$< 10,0$ g/dl						
Vadadustat	635	38 (6,0)	1,25 [0,78; 1,99]	1,26 [0,77; 2,06]	0,01 [-0,01; 0,04]	0,3840
Darbepoetin	625	30 (4,8)				
$\geq 10,0$ g/dl						
Vadadustat	1133	25 (2,2)	0,60 [0,37; 0,98]	0,59 [0,36; 0,98]	-0,01 [-0,03; 0,00]	<b>0,0467</b>
Darbepoetin	1144	42 (3,7)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Fisher-Test, unstratifizierte Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Vierfeldertafel, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

**Meta-Analyse**

a)



b)



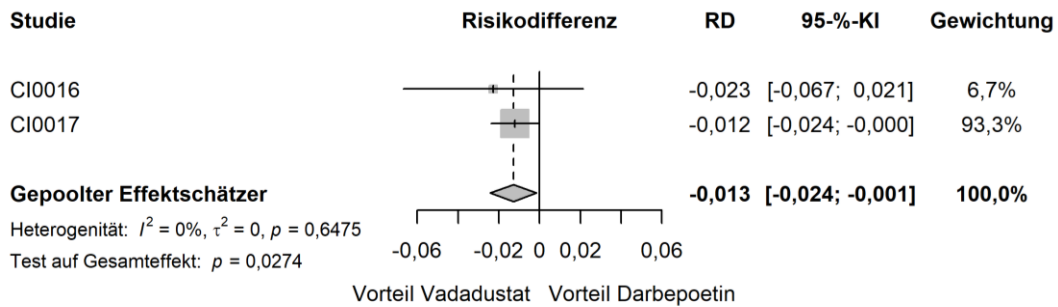
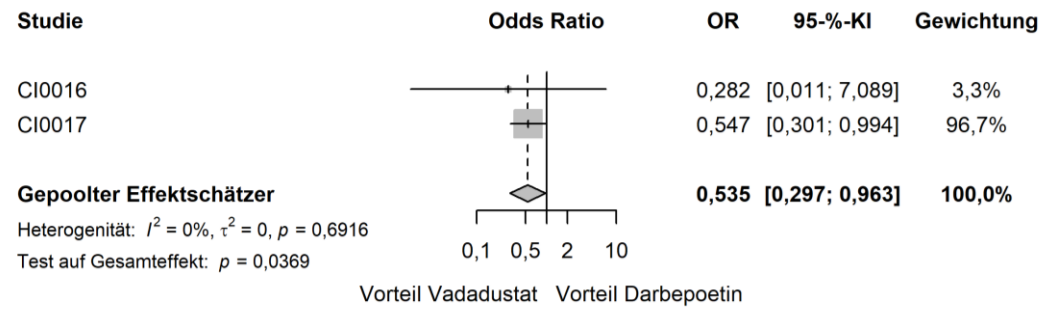


Abbildung 4-98: Forest Plots der Meta-Analyse für das schwere UE von besonderem Interesse „Verschlechterung der Hypertonie“ – Subgruppenmerkmal „Hb-Wert zu Baseline < / ≥ 10,0 g/dl“

a) Hb-Wert zu Baseline < 10,0 g/dl; b) Hb-Wert zu Baseline ≥ 10,0 g/dl.

Tabelle 4-207: Subgruppenanalysen für das schwere UE von besonderem Interesse „Verschlechterung der Hypertonie“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „Hb-Wert zu Baseline < / ≥ 10,0 g/dl“

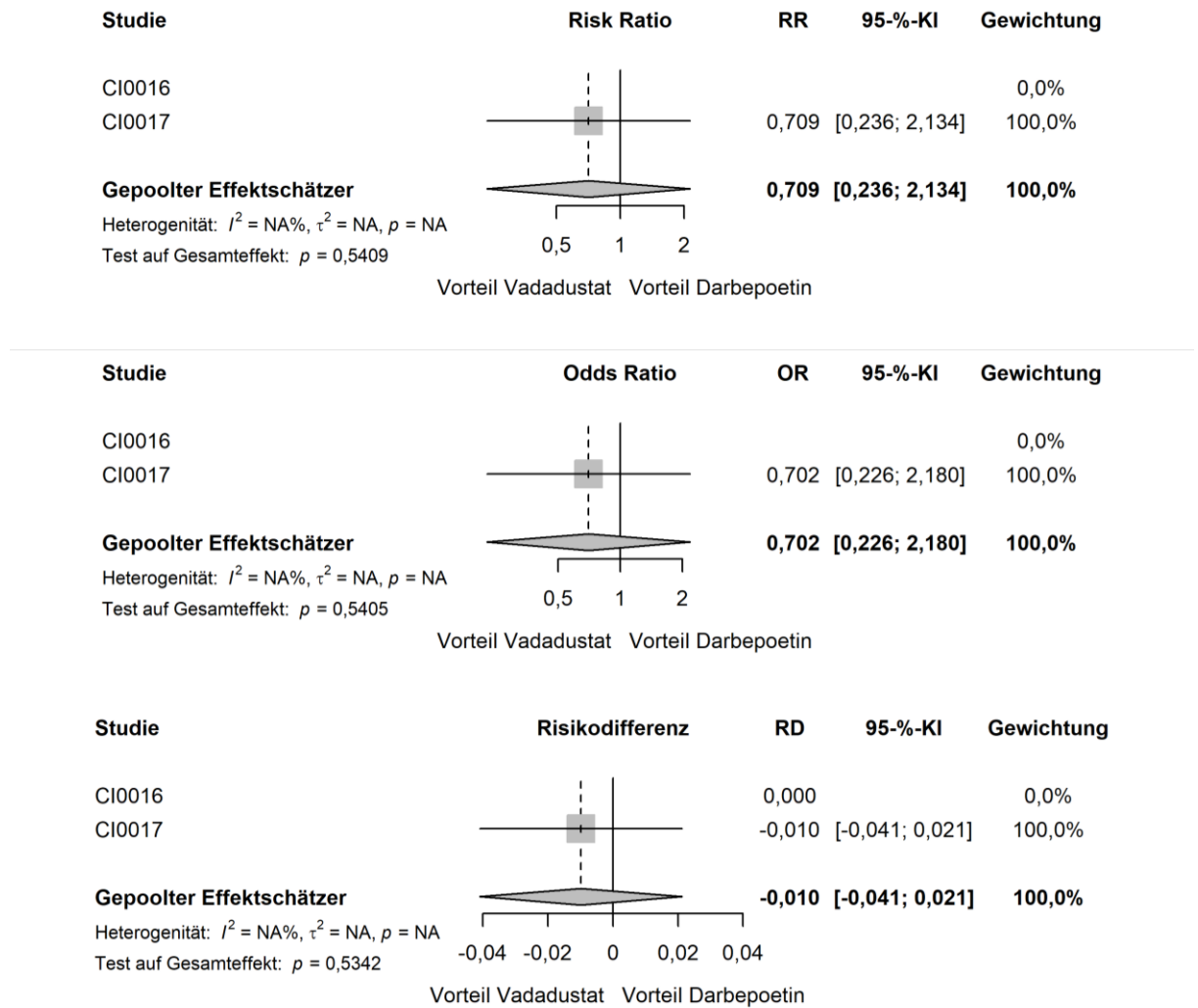
Meta-Analyse - Schwere UE von besonderem Interesse (Gesamtrate) - Verschlechterung der Hypertonie						
Subgruppe: Hb-Wert zu Baseline < / ≥ 10,0 g/dl, Interaktions-p-Wert: 0,0205						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
< 10,0 g/dl						
Vadadustat	763	35 (4,6)	1,34 [0,81; 2,20]	1,35 [0,80; 2,28]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,2566
Darbepoetin	767	26 (3,4)				
≥ 10,0 g/dl						
Vadadustat	1184	17 (1,4)	0,54 [0,30; 0,96]	0,54 [0,30; 0,96]	-0,01 [-0,02; 0,00]	<b>0,0371</b>
Darbepoetin	1188	32 (2,7)				

*Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum RR, Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.*

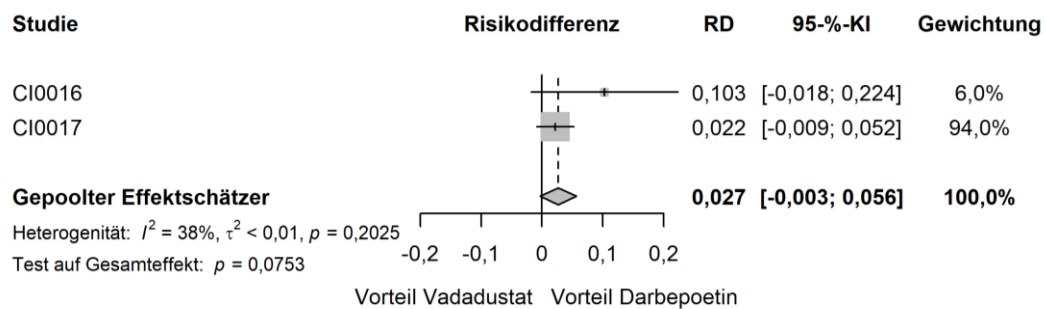
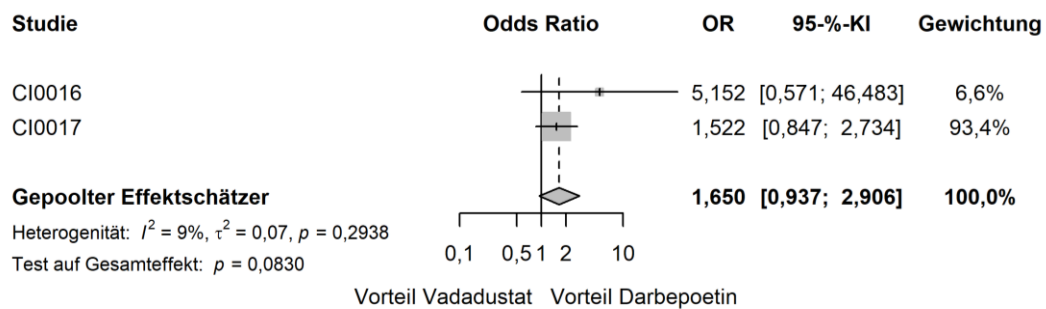
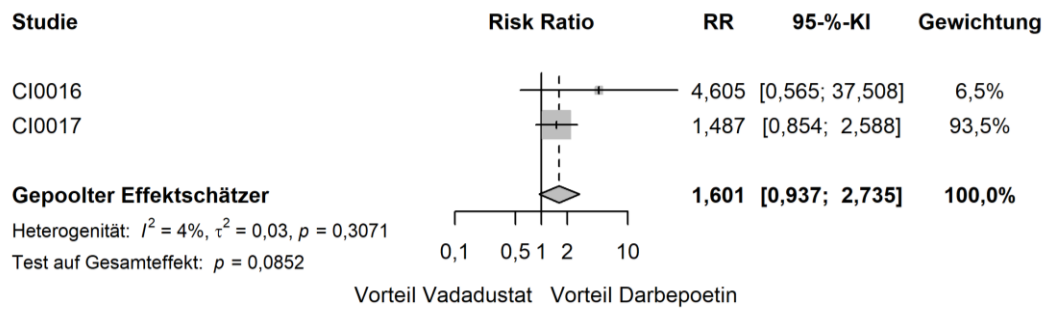


Meta-Analyse - Schwere UE von besonderem Interesse (Gesamtrate) - Verschlechterung der Hypertonie						
Subgruppe: Hb-Wert zu Baseline $< / \geq 10,0$ g/dl, Interaktions-p-Wert: 0,0205						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

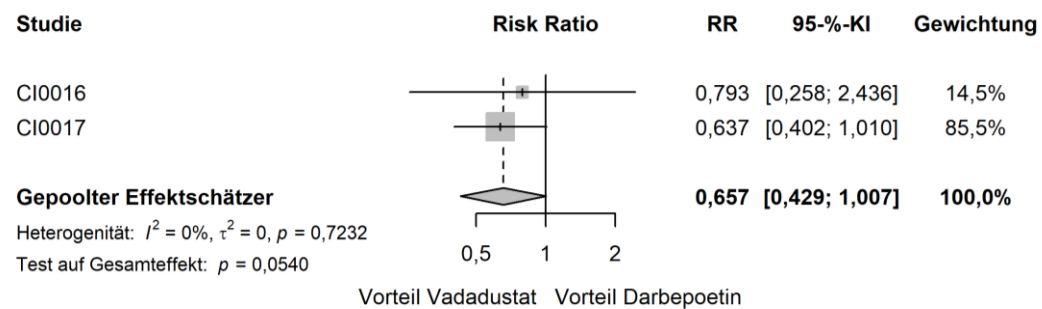
a)



b)



c)



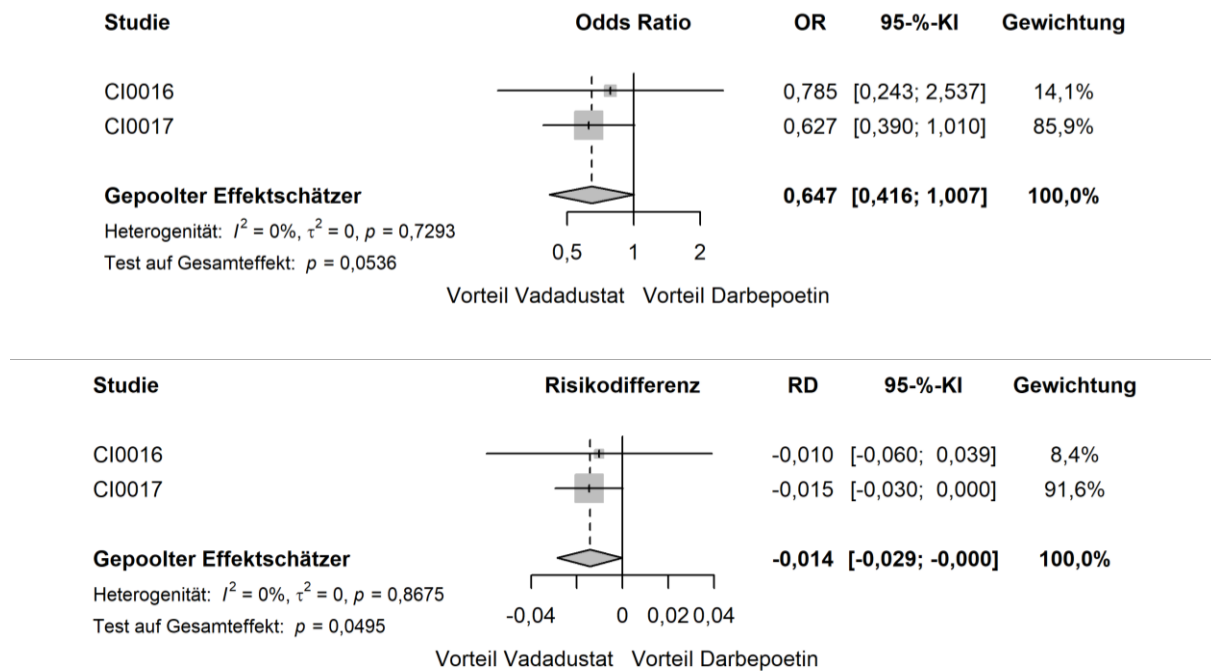


Abbildung 4-99: Forest Plots der Meta-Analyse für das SUE von besonderem Interesse „Verschlechterung der Hypertonie“ – Subgruppenmerkmal „Abstammung“

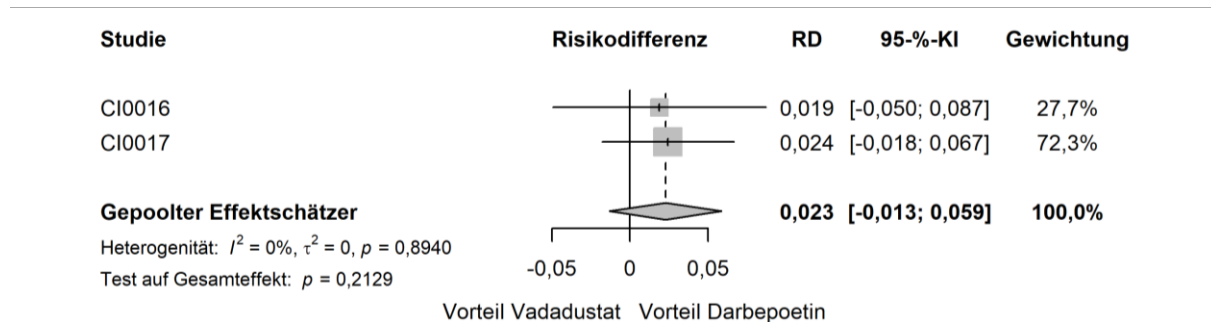
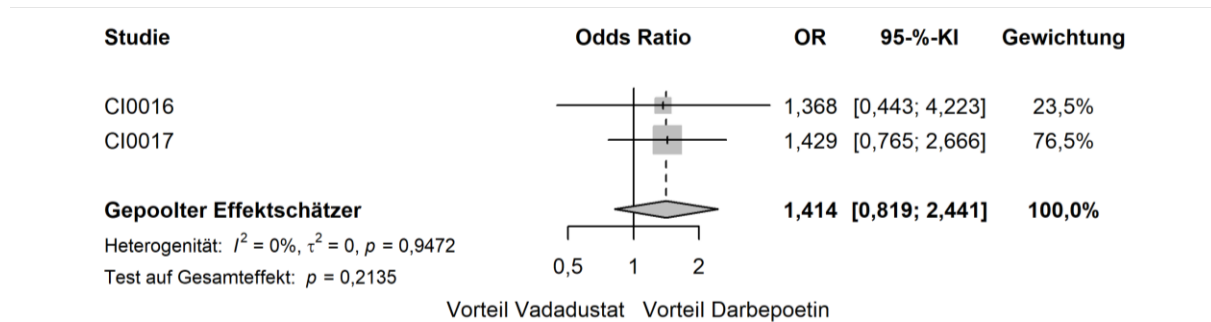
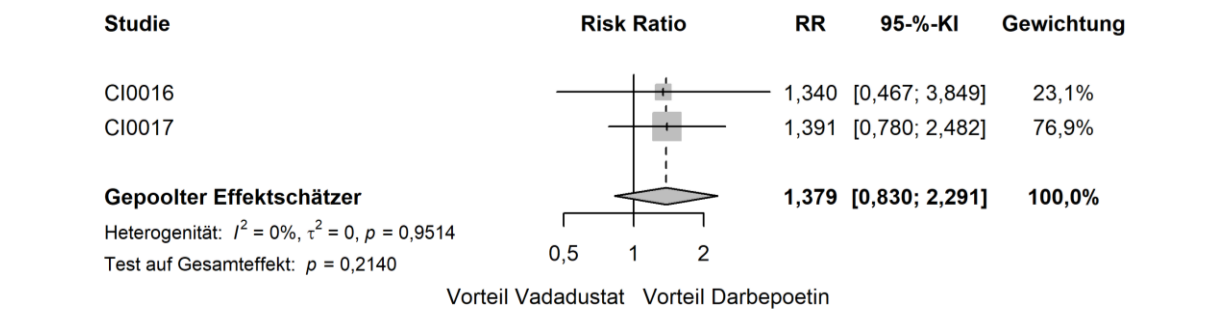
a) Andere; b) Schwarz; c) Weiß

Tabelle 4-208: Subgruppenanalysen für das SUE von besonderem Interesse „Verschlechterung der Hypertonie“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „Abstammung“

Meta-Analyse - SUE von besonderem Interesse (Gesamtrate) - Verschlechterung der Hypertonie						
Subgruppe: Abstammung, Interaktions-p-Wert: 0,0351						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
Andere						
Vadadustat	222	5 (2,3)	0,71 [0,24; 2,13]	0,70 [0,23; 2,18]	-0,01 [-0,04; 0,02]	0,5409
Darbepoetin	246	8 (3,2)				
Schwarz						
Vadadustat	470	34 (7,2)	1,60 [0,94; 2,73]	1,65 [0,94; 2,91]	0,03 [0,00; 0,06]	0,0852
Darbepoetin	478	21 (4,4)				
Weiß						
Vadadustat	1255	34 (2,7)	0,66 [0,43; 1,01]	0,65 [0,42; 1,01]	-0,01 [-0,03; 0,00]	0,0540
Darbepoetin	1231	51 (4,1)				

Meta-Analyse - SUE von besonderem Interesse (Gesamtrate) - Verschlechterung der Hypertonie						
Subgruppe: Abstammung, Interaktions-p-Wert: 0,0351						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum RR, Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

a)



b)

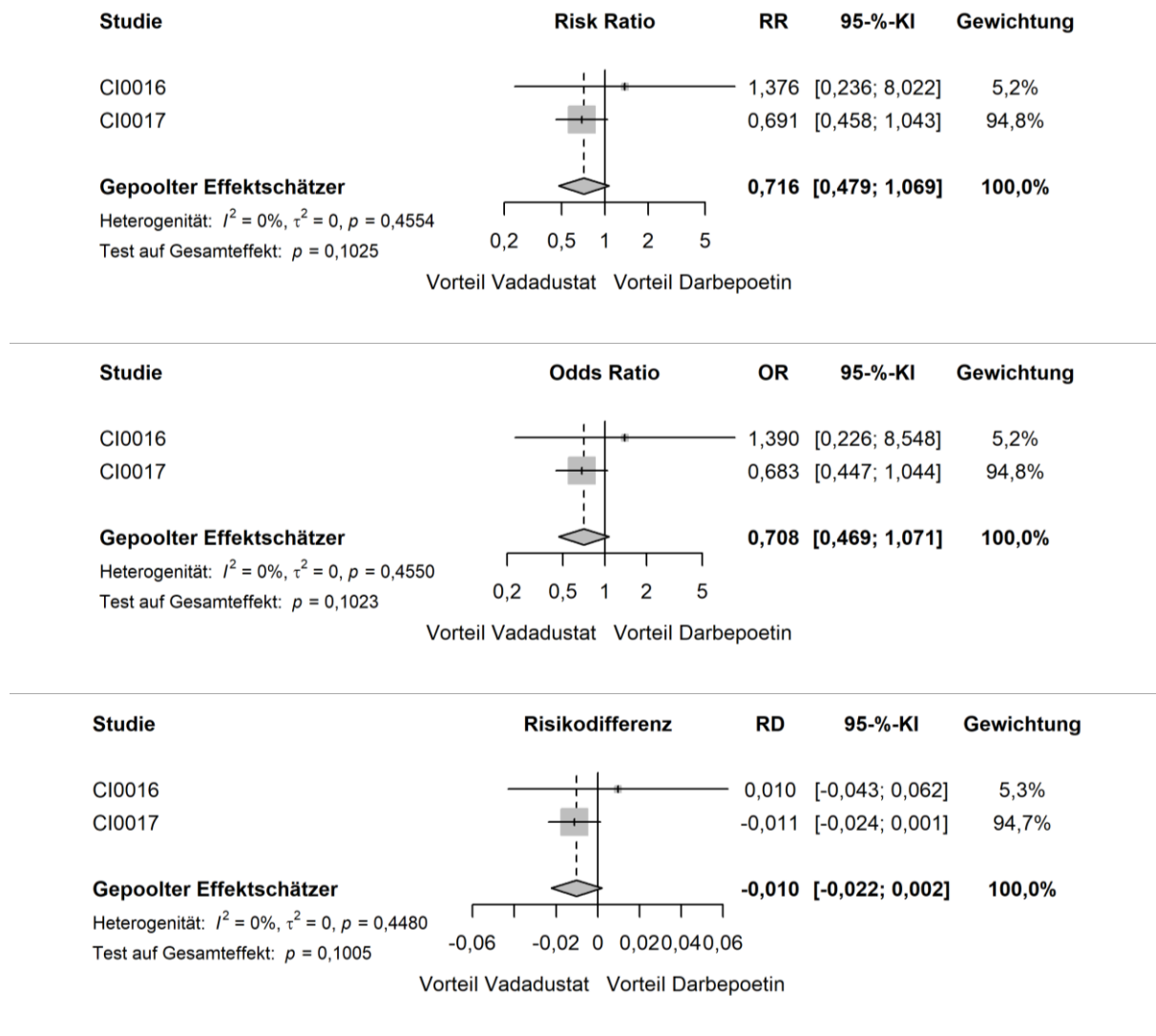


Abbildung 4-100: Forest Plots der Meta-Analyse für das SUE von besonderem Interesse „Verschlechterung der Hypertonie“ – Subgruppenmerkmal „Hb-Wert zu Baseline  $< / \geq 9,5$  g/dl“

a) Hb-Wert zu Baseline  $< 9,5$  g/dl; b) Hb-Wert zu Baseline  $\geq 9,5$  g/dl.

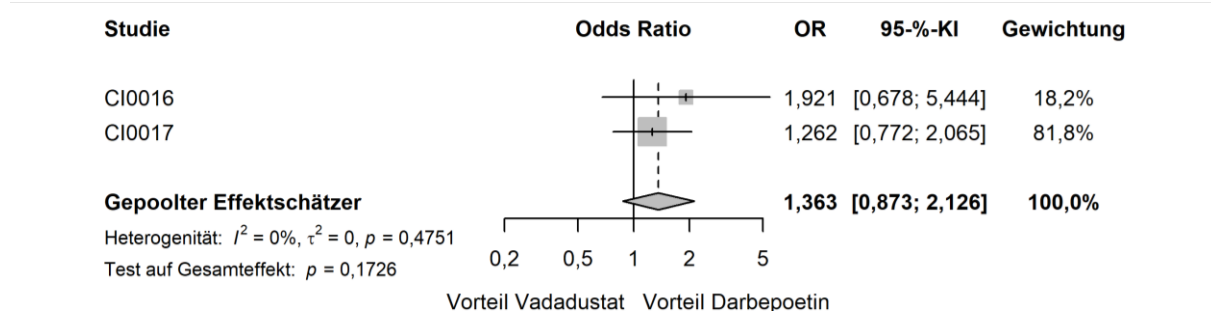
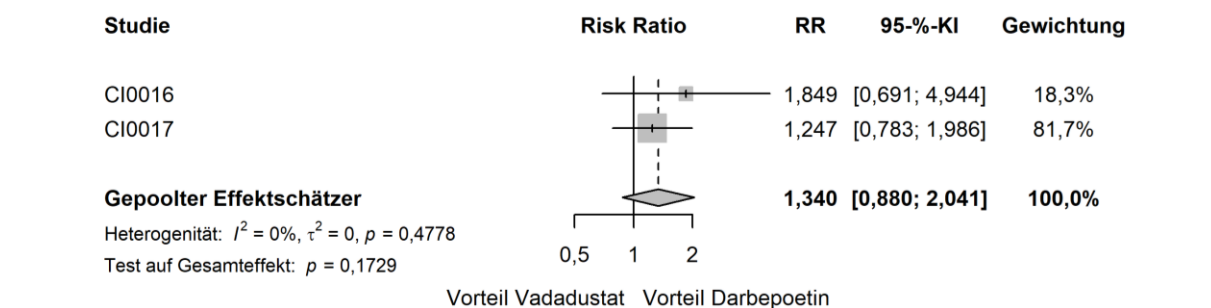
Tabelle 4-209: Subgruppenanalysen für das SUE von besonderem Interesse „Verschlechterung der Hypertonie“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „Hb-Wert zu Baseline < / ≥ 9,5 g/dl

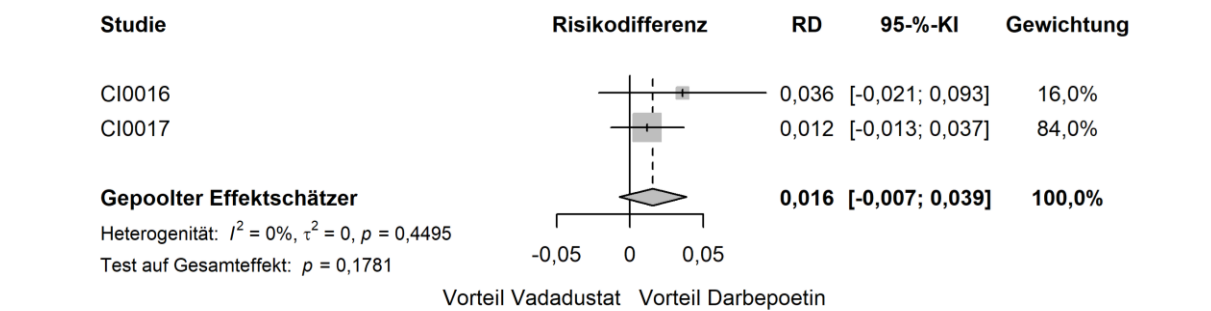
Meta-Analyse - SUE von besonderem Interesse (Gesamtrate) - Verschlechterung der Hypertonie						
Subgruppe: Hb-Wert zu Baseline < / ≥ 9,5 g/dl, Interaktions-p-Wert: 0,0469						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
<b>&lt; 9,5 g/dl</b>						
Vadadustat	394	33 (8,4)	1,38 [0,83; 2,29]	1,41 [0,82; 2,44]	0,02 [-0,01; 0,06]	0,2140
Darbepoetin	397	24 (6,0)				
<b>≥ 9,5 g/dl</b>						
Vadadustat	1553	40 (2,6)	0,72 [0,48; 1,07]	0,71 [0,47; 1,07]	-0,01 [-0,02; 0,00]	0,1025
Darbepoetin	1558	56 (3,6)				

*Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum RR, Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.*

N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall

a)





b)

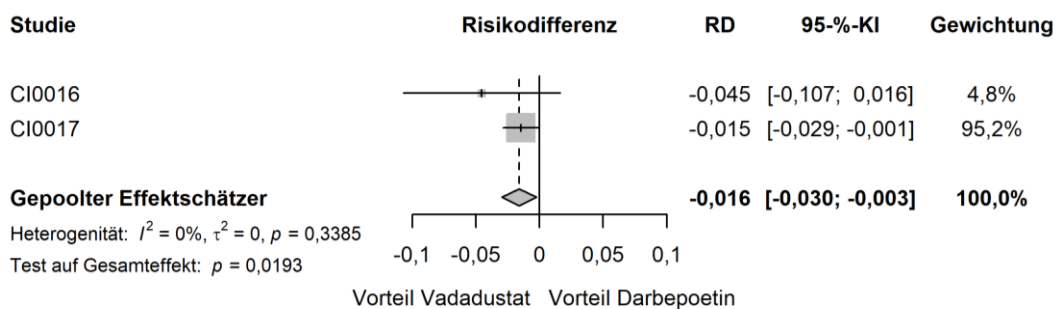
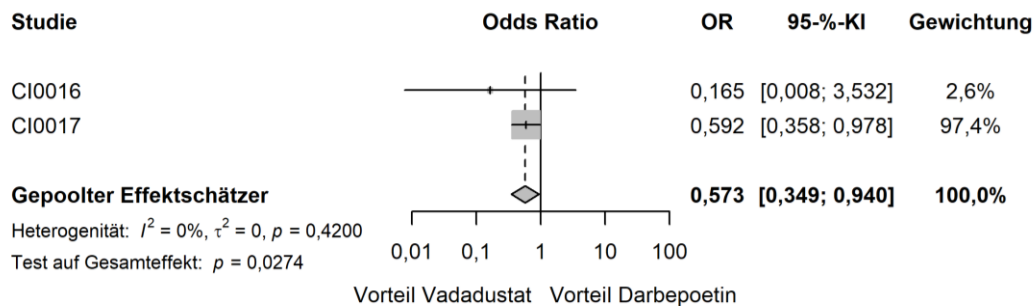
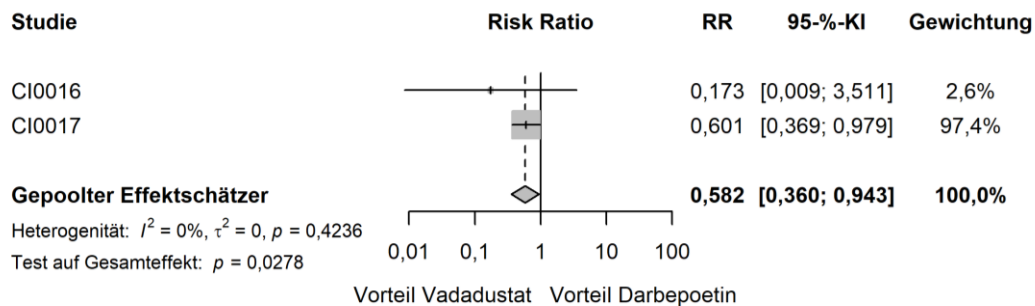


Abbildung 4-101: Forest Plots der Meta-Analyse für das SUE von besonderem Interesse „Verschlechterung der Hypertonie“ – Subgruppenmerkmal „Hb-Wert zu Baseline  $< / \geq 10,0$  g/dl“

a) Hb-Wert zu Baseline  $< 10,0$  g/dl; b) Hb-Wert zu Baseline  $\geq 10,0$  g/dl.

Tabelle 4-210: Subgruppenanalysen für das SUE von besonderem Interesse „Verschlechterung der Hypertonie“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „Hb-Wert zu Baseline  $</\geq 10,0$  g/dl“

Meta-Analyse - SUE von besonderem Interesse (Gesamtrate) - Verschlechterung der Hypertonie						
Subgruppe: Hb-Wert zu Baseline $</\geq 10,0$ g/dl, Interaktions-p-Wert: 0,0107						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
$< 10,0$ g/dl						
Vadadustat	763	48 (6,3)	1,34 [0,88; 2,04]	1,36 [0,87; 2,13]	0,02 [-0,01; 0,04]	0,1729
Darbepoetin	767	36 (4,7)				
$\geq 10,0$ g/dl						
Vadadustat	1184	25 (2,1)	0,58 [0,36; 0,94]	0,57 [0,35; 0,94]	-0,02 [-0,03; 0,00]	<b>0,0278</b>
Darbepoetin	1188	44 (3,7)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum RR, Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

#### 4.3.1.3.2.3.5.4 Lebertoxizität

Für UE von besonderem Interesse zur „Lebertoxizität“, welche unabhängig vom Schweregrad betrachtet werden, zeigt sich ausschließlich in der Studie CI-0016 eine signifikante Interaktion. Diese bezieht sich auf das Subgruppenmerkmal „Geschlecht“, wobei die Effektschätzer nicht gleichgerichtet sind. Es besteht jedoch in beiden Subgruppen kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen Vadadustat und Darbepoetin. Folglich wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes des UE von besonderem Interesse „Lebertoxizität“ (unabhängig vom Schweregrad) durch das Subgruppenmerkmal „Geschlecht“ ausgegangen.

Für schwere UE von besonderem Interesse zur „Lebertoxizität“ zeigt sich sowohl in der Studie CI-0017 als auch im Rahmen der Meta-Analyse ein signifikanter Interaktionsterm für das Subgruppenmerkmal „Geschlecht“. Dabei sind die Effektschätzer nicht gleichgerichtet. Während für die Subgruppe der männlichen Patienten analog zur Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied besteht, zeigt sich bei der Subgruppe der weiblichen Patienten ein signifikanter Vorteil für Vadadustat. Folglich erscheint eine Effektmodifikation des schweren UE von besonderem Interesse „Lebertoxizität“ durch das Subgruppenmerkmal „Geschlecht“ als möglich. Dennoch gilt es zu beachten, dass gemäß der allgemeinen Methoden des IQWiG durch multiples Testen falsch positive Ergebnisse auftreten können und insbesondere nicht *a priori* geplante Analysen, wie die hier betrachtete, generell keinen Beweischarakter haben [33]. Somit bleibt insgesamt betrachtet unklar, ob eine Modifikation des Behandlungseffektes vorliegt.



Für schwere UE von besonderem Interesse zur „Lebertoxizität“ zeigt sich zudem in der Studie CI-0017 ein signifikanter Interaktionsterm für das Subgruppenmerkmal „Hb-Wert zu Baseline  $</\geq 10,0$  g/dl“. Die Effektschätzer sind dabei nicht gleichgerichtet. Es besteht jedoch in beiden Subgruppen analog zur Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen Vadadustat und Darbepoetin. Zudem sind die entsprechenden Interaktionsterme in der Studie CI-0016 sowie im Rahmen der Meta-Analyse statistisch nicht signifikant. Infolgedessen wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes des schweren UE von besonderem Interesse „Lebertoxizität“ durch das genannte Subgruppenmerkmal ausgegangen.

In der meta-analytischen Zusammenfassung zeigt sich für schwere UE von besonderem Interesse zur „Lebertoxizität“ außerdem ein statistisch signifikanter Interaktionsterm für das Subgruppenmerkmal „Alter“. Die Effektschätzer sind dabei nicht gleichgerichtet, jedoch besteht in beiden Subgruppen analog zur Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Somit wird keine Effektmodifikation des schweren UE von besonderem Interesse „Lebertoxizität“ durch das Subgruppenmerkmal „Alter“ angenommen.

Für das SUE von besonderem Interesse „Lebertoxizität“ zeigen sich sowohl in der Studie CI-0017 als auch im Rahmen der Meta-Analyse signifikante Interaktionsterme für die Subgruppenmerkmale „Alter“ und „Hb-Wert zu Baseline  $</\geq 10,0$  g/dl“. In beiden Fällen sind die Effektschätzer nicht gleichgerichtet, jedoch zeigt sich in allen Subgruppen analog zur Gesamtpopulation jeweils kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Infolgedessen wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes des SUE von besonderem Interesse „Lebertoxizität“ durch eines der beiden genannten Subgruppenmerkmale ausgegangen.

Schließlich zeigt sich in der meta-analytischen Auswertung zusätzlich für das SUE von besonderem Interesse „Lebertoxizität“ ein signifikanter Interaktionsterm für das Subgruppenmerkmal „Ferritin zu Baseline  $</\geq 418$  ng/ml<sup>20</sup>“. Dabei sind die Effektschätzer nicht gleichgerichtet. Es zeigen sich jedoch in beiden Subgruppen analog zur Gesamtpopulation keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede. Folglich wird keine Effektmodifikation des SUE von besonderem Interesse „Lebertoxizität“ durch das Subgruppenmerkmal „Ferritin zu Baseline  $</\geq 418$  ng/ml“ angenommen.

---

<sup>20</sup> 418 ng/ml Ferritin entsprechen dem Median zu Baseline in der Studie CI-0016.

**Studie CI-0016**

Tabelle 4-211: Subgruppenanalysen für das UE von besonderem Interesse „Lebertoxizität“ aus der Studie CI-0016 – Subgruppenmerkmal „Geschlecht“

<b>CI-0016 - UE von besonderem Interesse (Gesamtrate) - Lebertoxizität</b>						
<b>Subgruppe: Geschlecht, Interaktions-p-Wert: 0,0396</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95%-KI]</b>	<b>OR [95%-KI]</b>	<b>RD [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Weiblich</b>						
Vadadustat	74	3 (4,1)	0,30 [0,09; 1,06]	0,27 [0,07; 1,04]	-0,09 [-0,18; 0,00]	0,0783
Darbepoetin	75	10 (13,3)				
<b>Männlich</b>						
Vadadustat	105	6 (5,7)	2,11 [0,54; 8,24]	2,18 [0,53; 8,96]	0,03 [-0,02; 0,08]	0,3219
Darbepoetin	111	3 (2,7)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Fisher-Test, unstratifizierte Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Vierfeldertafel, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

**Studie CI-0017**

Tabelle 4-212: Subgruppenanalysen für das schwere UE von besonderem Interesse „Lebertoxizität“ aus der Studie CI-0017 – Subgruppenmerkmal „Geschlecht“

<b>CI-0017 - Schwere UE von besonderem Interesse (Gesamtrate) - Lebertoxizität</b>						
<b>Subgruppe: Geschlecht, Interaktions-p-Wert: 0,0092</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95%-KI]</b>	<b>OR [95%-KI]</b>	<b>RD [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Weiblich</b>						
Vadadustat	784	4 (0,5)	0,30 [0,10; 0,92]	0,30 [0,10; 0,92]	-0,01 [-0,02; 0,00]	<b>0,0287</b>
Darbepoetin	770	13 (1,7)				
<b>Männlich</b>						
Vadadustat	984	18 (1,8)	1,83 [0,85; 3,94]	1,84 [0,85; 4,01]	0,01 [0,00; 0,02]	0,1307
Darbepoetin	999	10 (1,0)				

CI-0017 - Schwere UE von besonderem Interesse (Gesamtrate) - Lebertoxizität						
Subgruppe: Geschlecht, Interaktions-p-Wert: 0,0092						
Behandlung	N	n (%)	RR [95-%-KI]	OR [95-%-KI]	RD [95-%-KI]	p-Wert
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Fisher-Test, unstratifizierte Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Vierfeldertafel, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

Tabelle 4-213: Subgruppenanalysen für das schwere UE von besonderem Interesse „Lebertoxizität“ aus der Studie CI-0017 – Subgruppenmerkmal „Hb-Wert zu Baseline  $< / \geq 10,0$  g/dl“

CI-0017 - Schwere UE von besonderem Interesse (Gesamtrate) - Lebertoxizität						
Subgruppe: Hb-Wert zu Baseline $< / \geq 10,0$ g/dl, Interaktions-p-Wert: 0,0470						
Behandlung	N	n (%)	RR [95-%-KI]	OR [95-%-KI]	RD [95-%-KI]	p-Wert
$< 10,0$ g/dl						
Vadadustat	635	11 (1,7)	0,60 [0,29; 1,26]	0,59 [0,28; 1,27]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,1922
Darbepoetin	625	18 (2,9)				
$\geq 10,0$ g/dl						
Vadadustat	1133	11 (1,0)	2,22 [0,77; 6,37]	2,23 [0,77; 6,45]	0,01 [0,00; 0,01]	0,1403
Darbepoetin	1144	5 (0,4)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Fisher-Test, unstratifizierte Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Vierfeldertafel, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

Tabelle 4-214: Subgruppenanalysen für das SUE von besonderem Interesse „Lebertoxizität“ aus der Studie CI-0017 – Subgruppenmerkmal „Alter“

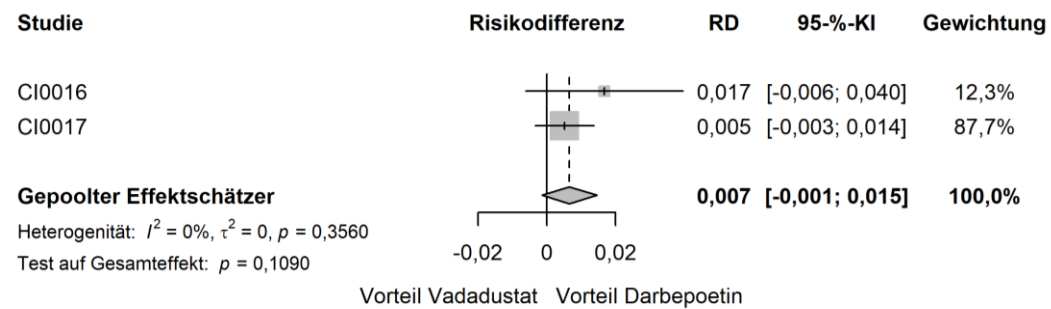
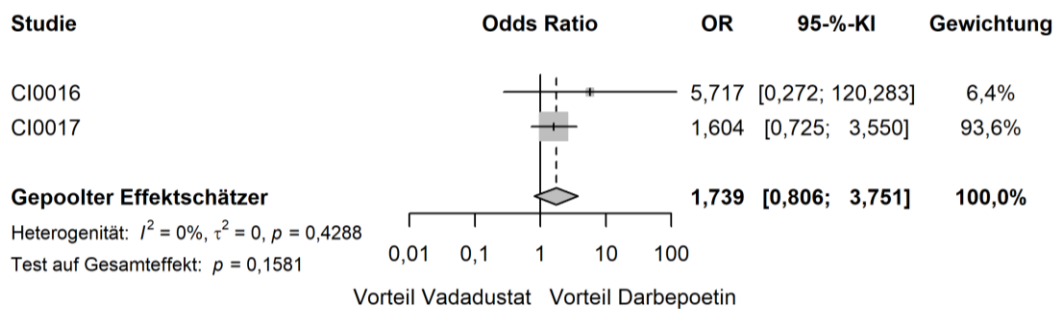
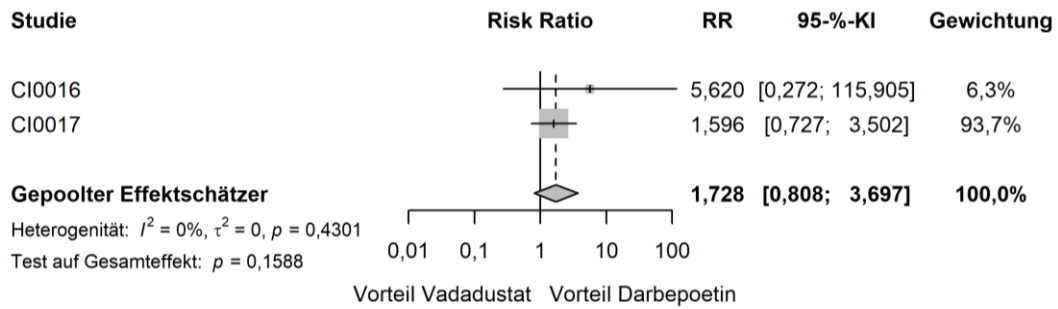
<b>CI-0017 - SUE von besonderem Interesse (Gesamtrate) - Lebertoxizität</b>						
<b>Subgruppe: Alter, Interaktions-p-Wert: 0,0331</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95-%-KI]</b>	<b>OR [95-%-KI]</b>	<b>RD [95-%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b>&lt; 65 Jahre</b>						
Vadadustat	1160	35 (3,0)	1,34 [0,81; 2,22]	1,35 [0,81; 2,26]	0,01 [-0,01; 0,02]	0,2992
Darbepoetin	1157	26 (2,2)				
<b>≥ 65 Jahre</b>						
Vadadustat	608	10 (1,6)	0,50 [0,24; 1,07]	0,49 [0,23; 1,07]	-0,02 [-0,03; 0,00]	0,0947
Darbepoetin	612	20 (3,3)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Fisher-Test, unstratifizierte Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Vierfeldertafel, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

Tabelle 4-215: Subgruppenanalysen für das SUE von besonderem Interesse „Lebertoxizität“ aus der Studie CI-0017 – Subgruppenmerkmal „Hb-Wert zu Baseline &lt; / ≥ 10,0 g/dl“

<b>CI-0017 - SUE von besonderem Interesse (Gesamtrate) - Lebertoxizität</b>						
<b>Subgruppe: Hb-Wert zu Baseline &lt; / ≥ 10,0 g/dl, Interaktions-p-Wert: 0,0393</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95-%-KI]</b>	<b>OR [95-%-KI]</b>	<b>RD [95-%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b>&lt; 10,0 g/dl</b>						
Vadadustat	635	19 (3,0)	0,64 [0,37; 1,14]	0,63 [0,35; 1,14]	-0,02 [-0,04; 0,00]	0,1420
Darbepoetin	625	29 (4,6)				
<b>≥ 10,0 g/dl</b>						
Vadadustat	1133	26 (2,3)	1,54 [0,84; 2,83]	1,56 [0,84; 2,89]	0,01 [0,00; 0,02]	0,1683
Darbepoetin	1144	17 (1,5)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Fisher-Test, unstratifizierte Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Vierfeldertafel, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

**Meta-Analyse**

a)



b)

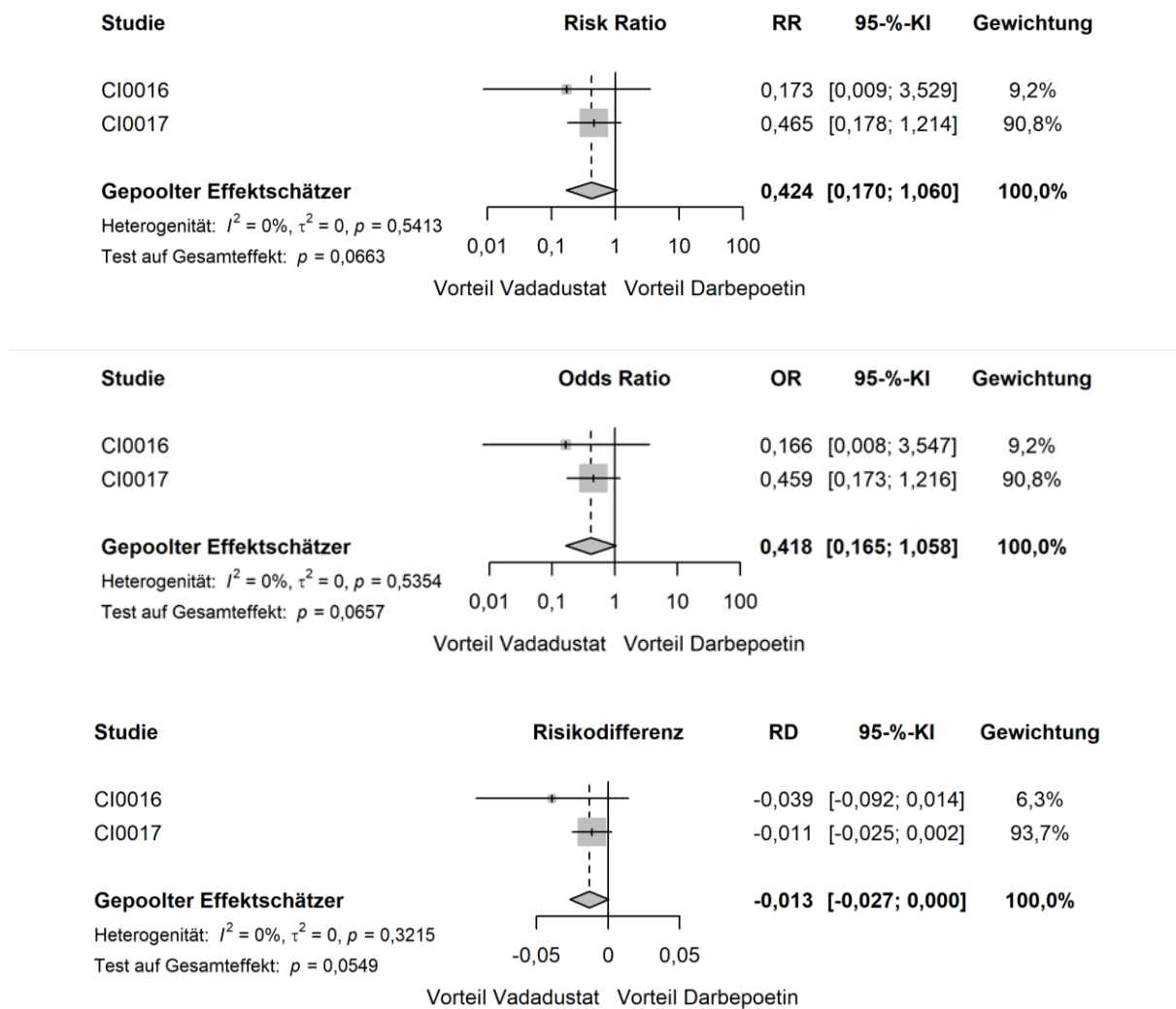


Abbildung 4-102: Forest Plots der Meta-Analyse für das schwere UE von besonderem Interesse „Lebertoxizität“ – Subgruppenmerkmal „Alter“

a) < 65 Jahre; b) ≥ 65 Jahre.

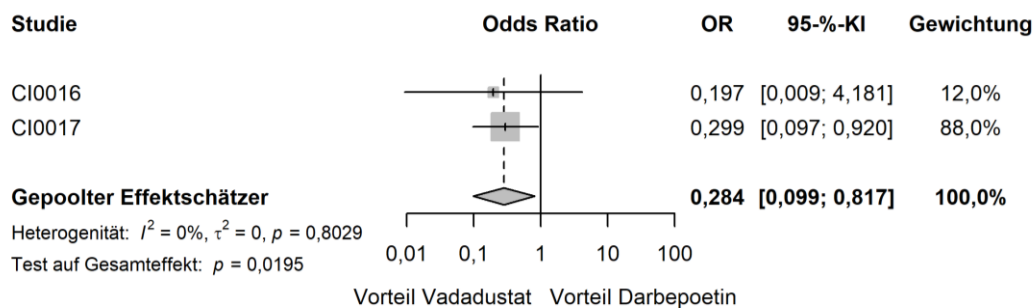
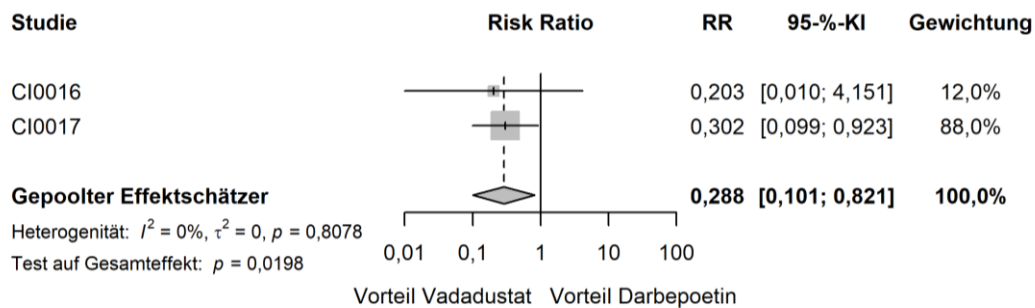
Tabelle 4-216: Subgruppenanalysen für das schwere UE von besonderem Interesse „Lebertoxizität“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „Alter“

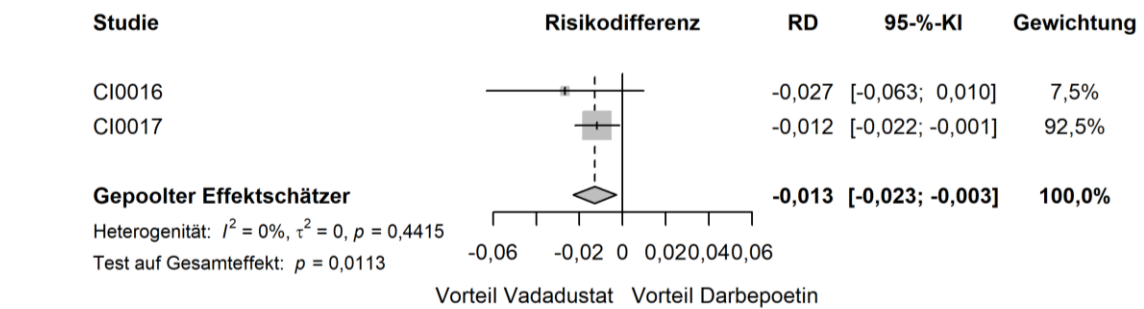
Meta-Analyse - Schwere UE von besonderem Interesse (Gesamtrate) - Lebertoxizität						
Subgruppe: Alter, Interaktions-p-Wert: 0,0207						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
<b>&lt; 65 Jahre</b>						
Vadadustat	1280	18 (1,4)	1,73 [0,81; 3,70]	1,74 [0,81; 3,75]	0,01 [0,00; 0,01]	0,1588
Darbepoetin	1292	10 (0,8)				
<b>≥ 65 Jahre</b>						
Vadadustat	667	6 (0,9)	0,42 [0,17; 1,06]	0,42 [0,17; 1,06]	-0,01 [-0,03; 0,00]	0,0663
Darbepoetin	663	15 (2,3)				

*Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum RR, Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.*

N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall

a)





b)

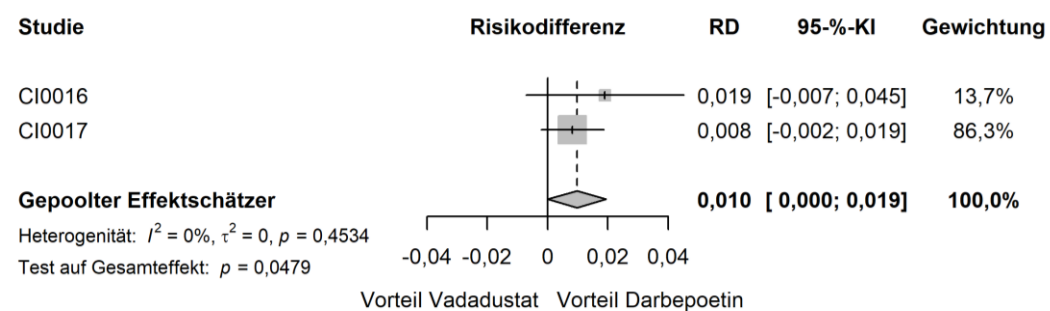
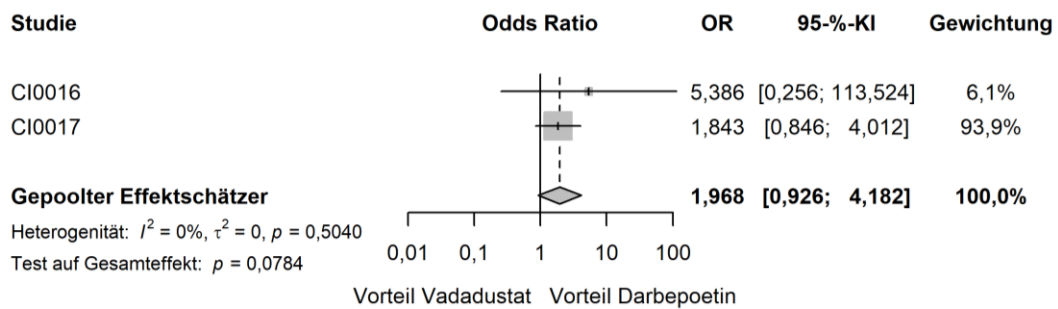
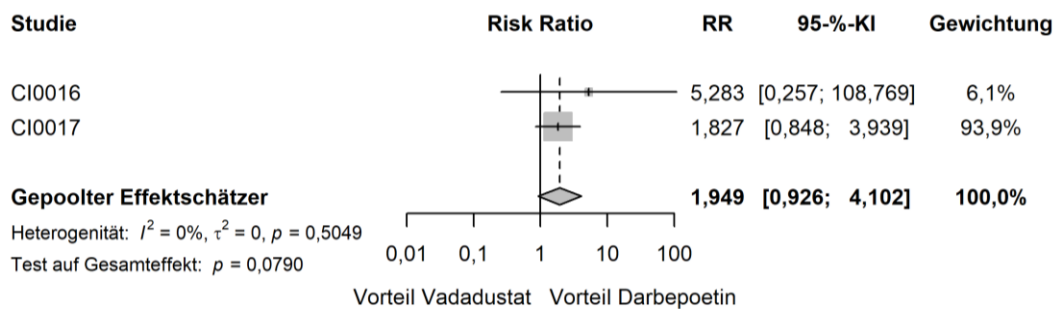


Abbildung 4-103: Forest Plots der Meta-Analyse für das schwere UE von besonderem Interesse „Lebertoxizität“ – Subgruppenmerkmal „Geschlecht“

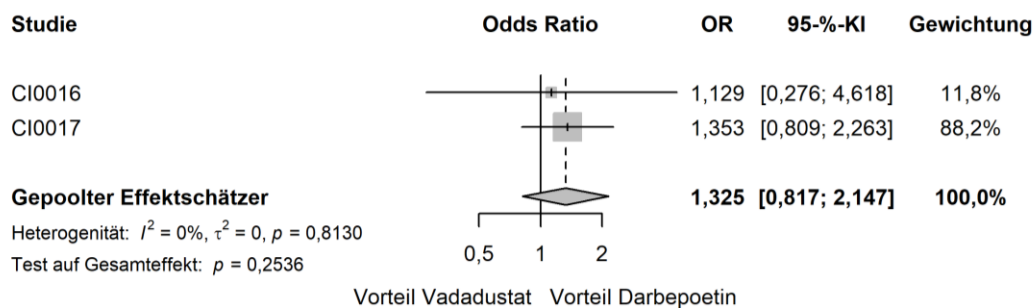
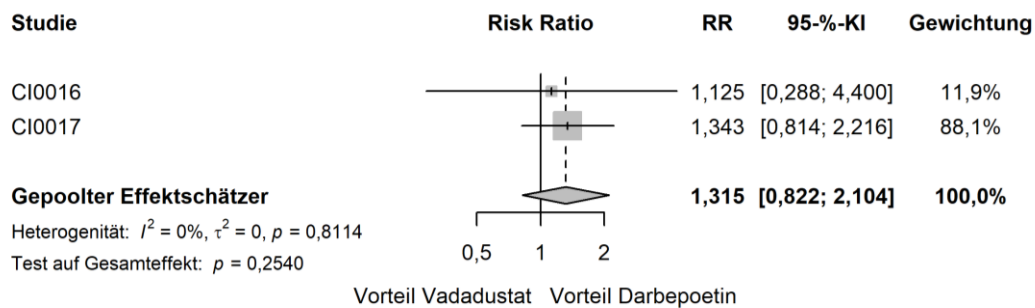
a) Weiblich; b) Männlich.



Tabelle 4-217: Subgruppenanalysen für das schwere UE von besonderem Interesse „Lebertoxizität“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „Geschlecht“

Meta-Analyse - Schwere UE von besonderem Interesse (Gesamtrate) - Lebertoxizität						
Subgruppe: Geschlecht, Interaktions-p-Wert: 0,0035						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
Weiblich						
Vadadustat	858	4 (0,5)	0,29 [0,10; 0,82]	0,28 [0,10; 0,82]	-0,01 [-0,02; 0,00]	<b>0,0198</b>
Darbepoetin	845	15 (1,8)				
Männlich						
Vadadustat	1089	20 (1,8)	1,95 [0,93; 4,10]	1,97 [0,93; 4,18]	0,01 [0,00; 0,02]	0,0790
Darbepoetin	1110	10 (0,9)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum RR, Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

a)



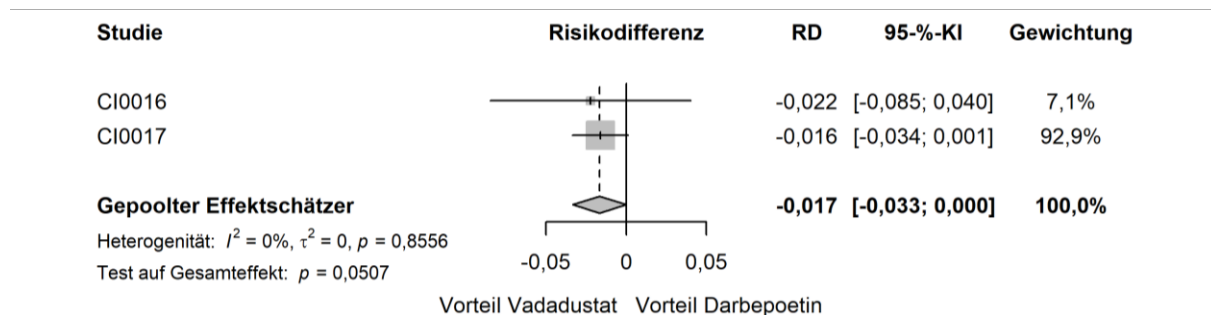
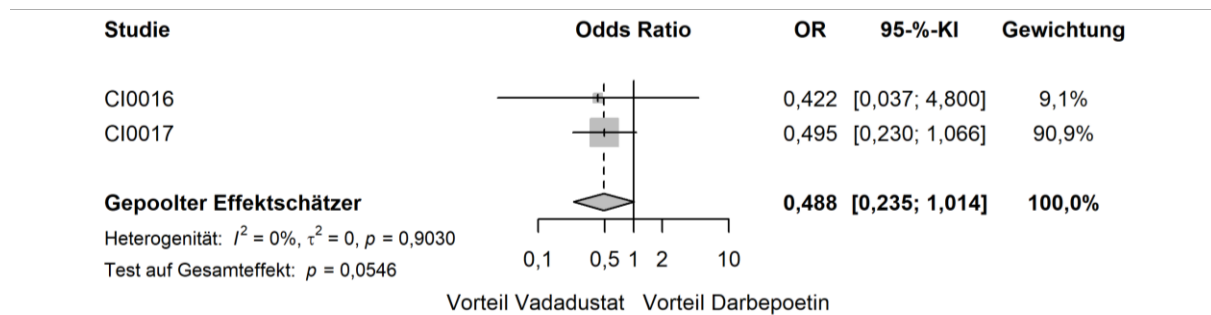
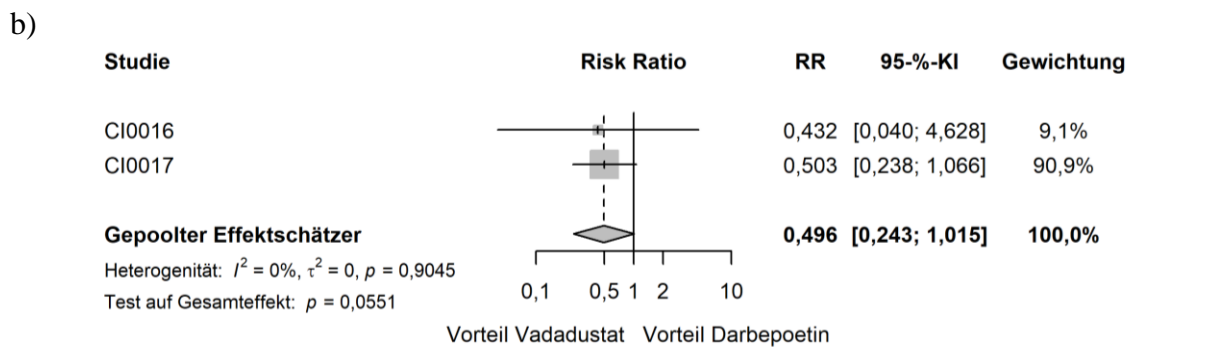
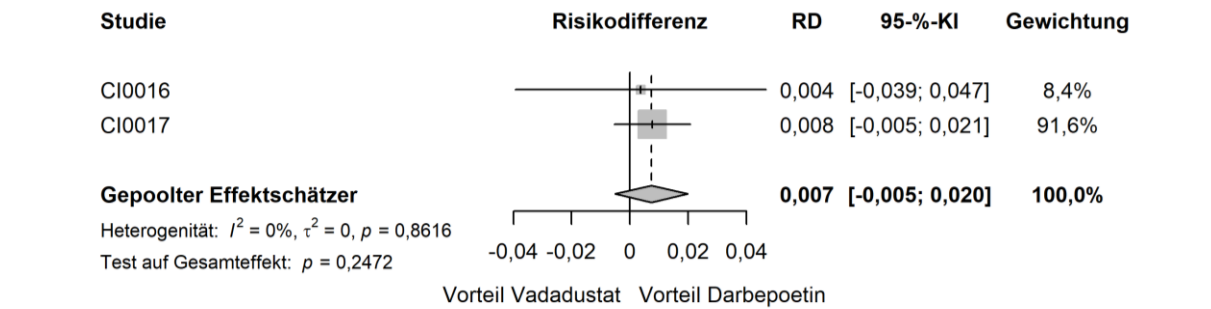


Abbildung 4-104: Forest Plots der Meta-Analyse für das SUE von besonderem Interesse „Lebertoxizität“ – Subgruppenmerkmal „Alter“

a) < 65 Jahre; b) ≥ 65 Jahre.

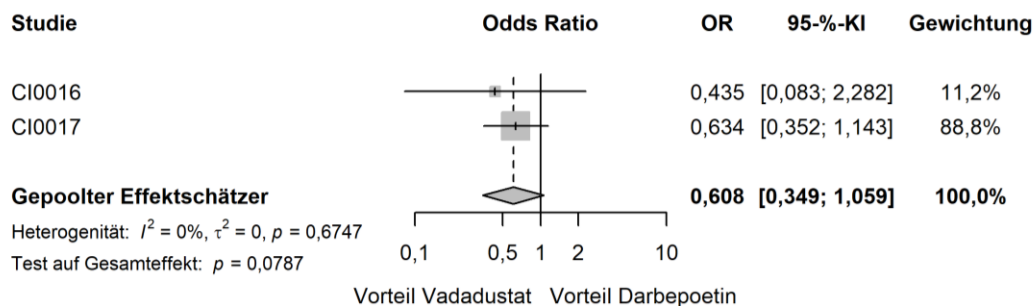
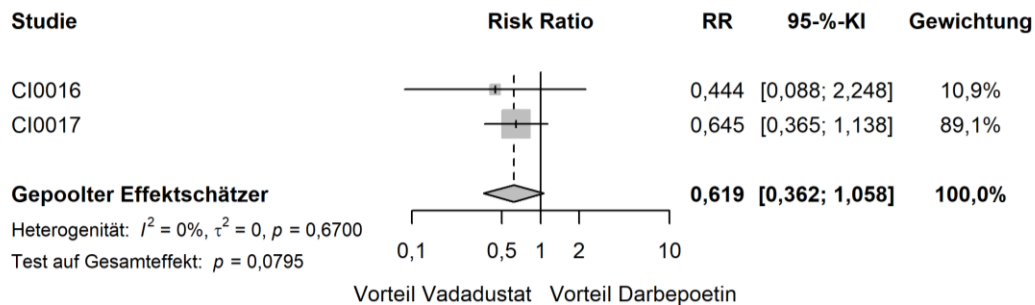
Tabelle 4-218: Subgruppenanalysen für das SUE von besonderem Interesse „Lebertoxizität“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „Alter“

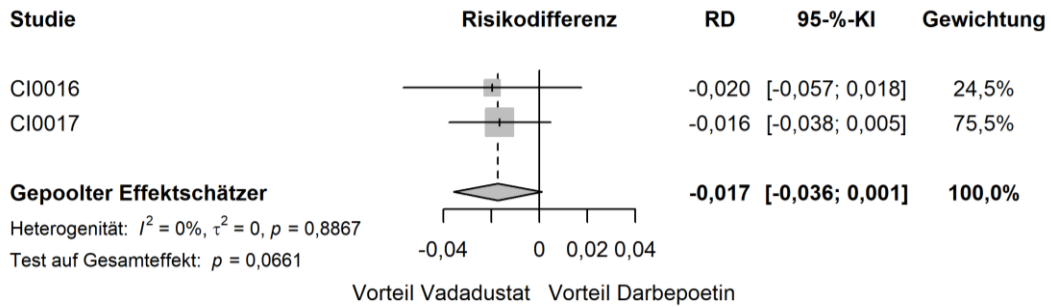
Meta-Analyse - SUE von besonderem Interesse (Gesamtrate) - Lebertoxizität						
Subgruppe: Alter, Interaktions-p-Wert: 0,0258						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
<b>&lt; 65 Jahre</b>						
Vadadustat	1280	39 (3,0)	1,31 [0,82; 2,10]	1,32 [0,82; 2,15]	0,01 [-0,01; 0,02]	0,2540
Darbepoetin	1292	30 (2,3)				
<b>≥ 65 Jahre</b>						
Vadadustat	667	11 (1,6)	0,50 [0,24; 1,02]	0,49 [0,23; 1,01]	-0,02 [-0,03; 0,00]	0,0551
Darbepoetin	663	22 (3,3)				

*Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum RR, Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation*

N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall

a)





b)

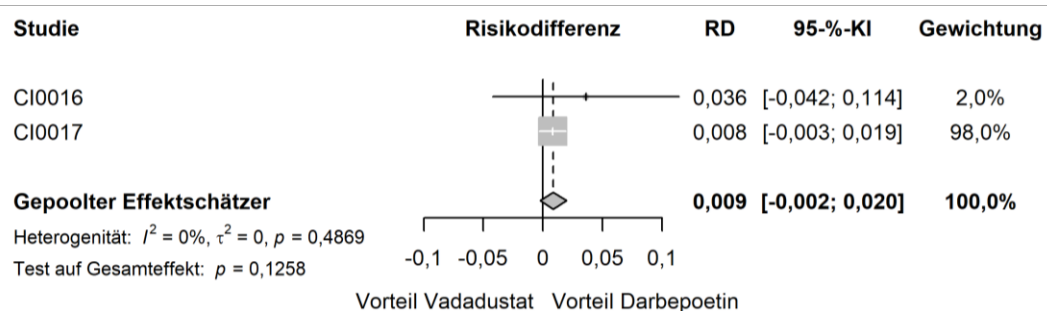
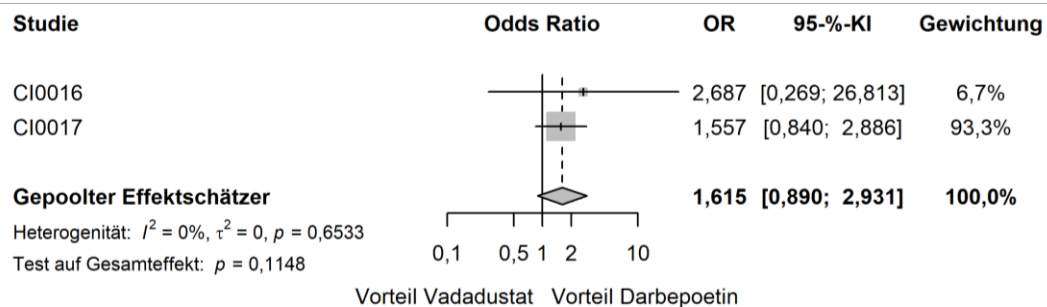
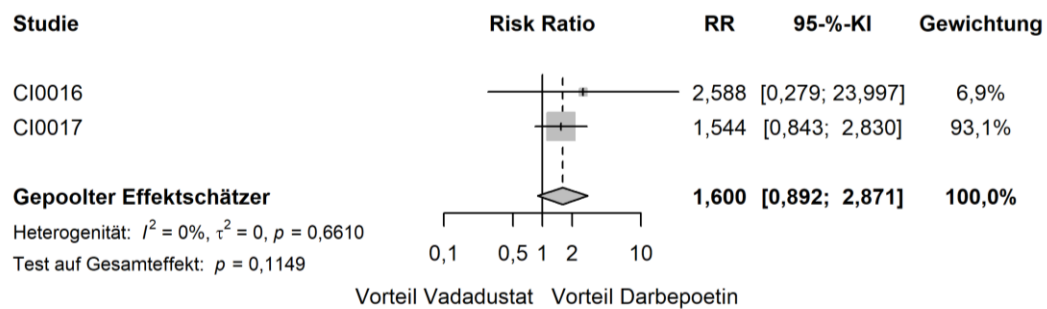


Abbildung 4-105: Forest Plots der Meta-Analyse für das SUE von besonderem Interesse „Lebertoxizität“ – Subgruppenmerkmal „Hb-Wert zu Baseline  $< / \geq 10,0$  g/dl“

a) Hb-Wert zu Baseline  $< 10,0$  g/dl; b) Hb-Wert zu Baseline  $\geq 10,0$  g/dl.

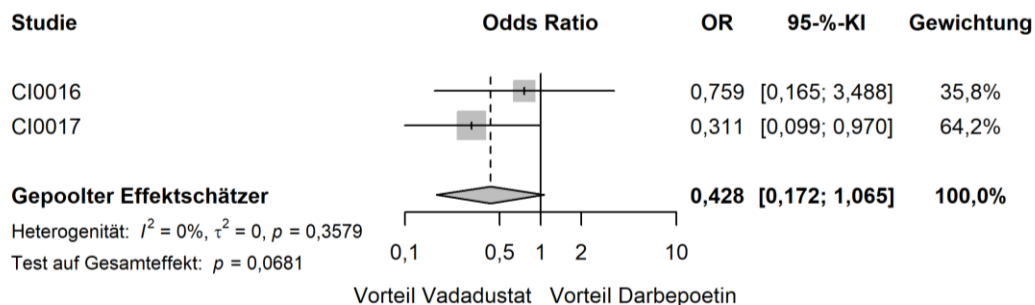
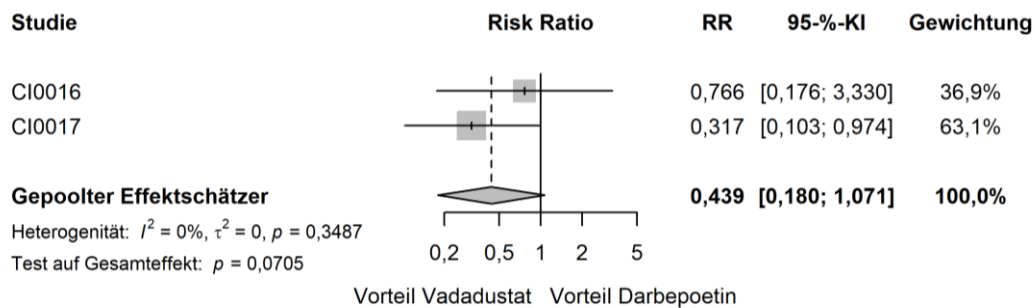
Tabelle 4-219: Subgruppenanalysen für das SUE von besonderem Interesse „Lebertoxizität“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „Hb-Wert zu Baseline </> 10,0 g/dl“

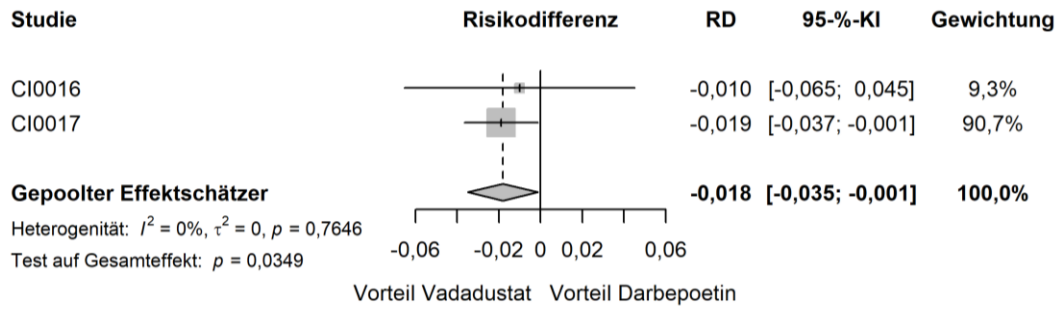
Meta-Analyse - SUE von besonderem Interesse (Gesamtrate) - Lebertoxizität						
Subgruppe: Hb-Wert zu Baseline </> 10,0 g/dl, Interaktions-p-Wert: 0,0189						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
<b>&lt; 10,0 g/dl</b>						
Vadadustat	763	21 (2,8)	0,62 [0,36; 1,06]	0,61 [0,35; 1,06]	-0,02 [-0,04; 0,00]	0,0795
Darbepoetin	767	34 (4,4)				
<b>≥ 10,0 g/dl</b>						
Vadadustat	1184	29 (2,4)	1,60 [0,89; 2,87]	1,62 [0,89; 2,93]	0,01 [0,00; 0,02]	0,1149
Darbepoetin	1188	18 (1,5)				

*Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum RR, Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation*

N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall

a)





b)

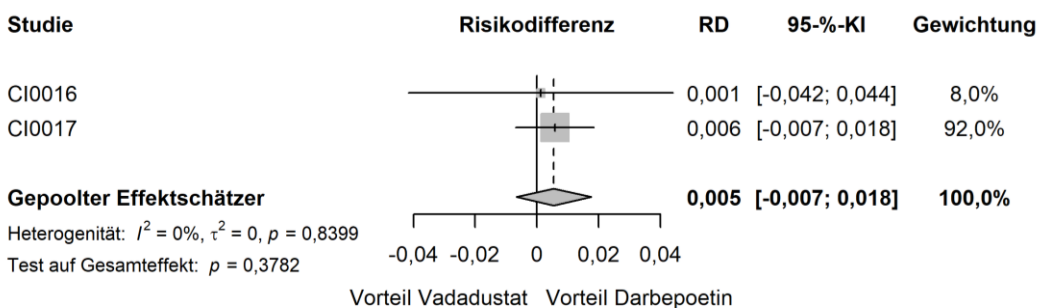
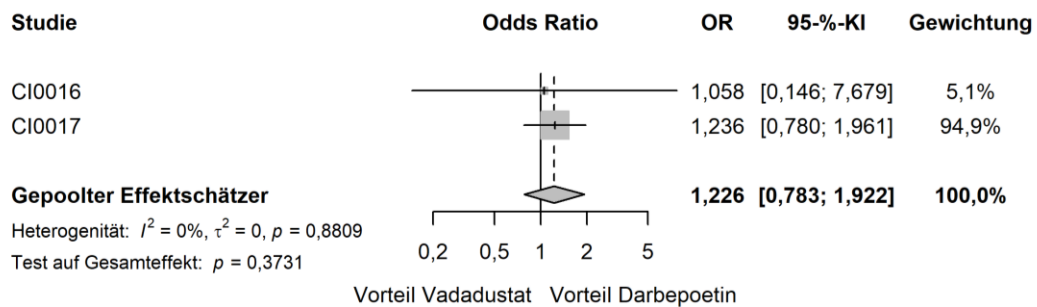
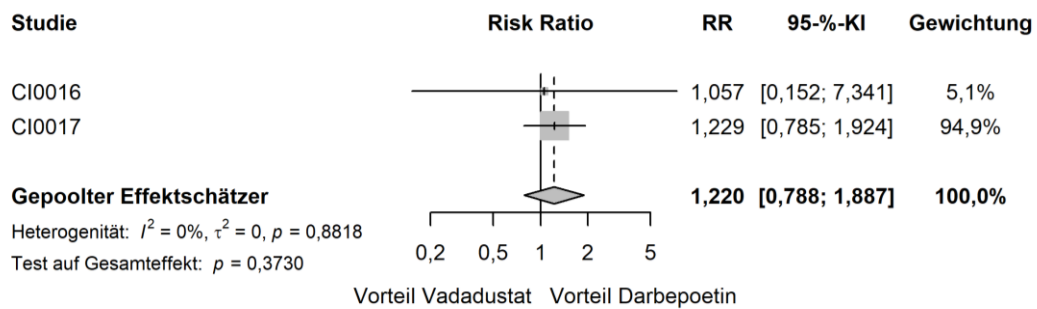


Abbildung 4-106: Forest Plots der Meta-Analyse für das SUE von besonderem Interesse „Lebertoxizität“ – Subgruppenmerkmal „Ferritin zu Baseline  $< / \geq 418$  ng/ml“

a) Ferritin zu Baseline  $< 418$  ng/ml; b) Ferritin zu Baseline  $\geq 418$  ng/ml.

Tabelle 4-220: Subgruppenanalysen für das SUE von besonderem Interesse „Lebertoxizität“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „Ferritin zu Baseline  $</\geq$  418 ng/ml“

Meta-Analyse - SUE von besonderem Interesse (Gesamtrate) - Lebertoxizität						
Subgruppe: Ferritin zu Baseline $</\geq$ 418 ng/ml, Interaktions-p-Wert: 0,0438						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
< dem Median von Ferritin zu Baseline (418 ng/ml)						
Vadadustat	548	7 (1,3)	0,44 [0,18; 1,07]	0,43 [0,17; 1,07]	-0,02 [-0,03; 0,00]	0,0705
Darbepoetin	527	16 (3,0)				
$\geq$ dem Median von Ferritin zu Baseline (418 ng/ml)						
Vadadustat	1398	43 (3,1)	1,22 [0,79; 1,89]	1,23 [0,78; 1,92]	0,01 [-0,01; 0,02]	0,3730
Darbepoetin	1428	36 (2,5)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum RR, Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

#### 4.3.1.3.2.3.5.5 Pulmonale Hypertonie

Für UE von besonderem Interesse zur „Pulmonalen Hypertonie“, welche unabhängig vom Schweregrad betrachtet werden, sowie für SUE von besonderem Interesse zur „Pulmonalen Hypertonie“ zeigen sich keine signifikanten Interaktionsterme.

Für schwere UE von besonderem Interesse zur „Pulmonalen Hypertonie“ zeigen sich sowohl in der Studie CI-0017 als auch im Rahmen der Meta-Analyse signifikante Interaktionsterme für das Subgruppenmerkmal „C-reaktives Protein zu Baseline  $\leq / >$  0,6 mg/dl“. Dabei sind die Effektschätzer nicht gleichgerichtet. Während für die Subgruppe der Patienten mit C-reaktivem Protein zu Baseline  $>$  0,6 mg/dl analog zur Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied besteht, zeigt sich bei der Subgruppe der Patienten mit C-reaktivem Protein zu Baseline  $\leq$  0,6 mg/dl ein signifikanter Vorteil für Darbepoetin. Folglich erscheint eine Effektmodifikation des schweren UE von besonderem Interesse „Pulmonale Hypertonie“ durch das Subgruppenmerkmal „C-reaktives Protein zu Baseline  $\leq / >$  0,6 mg/dl“ als möglich. Dennoch gilt es zu beachten, dass gemäß der allgemeinen Methoden des IQWiG durch multiples Testen falsch positive Ergebnisse auftreten können und insbesondere nicht *a priori* geplante Analysen, wie die hier betrachteten, generell keinen Beweischarakter haben [33]. Somit bleibt insgesamt betrachtet unklar, ob eine Modifikation des Behandlungseffektes vorliegt.

Darüber hinaus zeigt sich im Rahmen der Meta-Analyse für schwere UE von besonderem Interesse zur „Pulmonalen Hypertonie“ ein signifikanter Interaktionsterm für das

Subgruppenmerkmal „Alter“. Die Effektschätzer sind dabei nicht gleichgerichtet. Während für die Subgruppe der Patienten  $\geq 65$  Jahren analog zur Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied besteht, zeigt sich bei der Subgruppe der Patienten  $< 65$  Jahren ein signifikanter Vorteil für Darbepoetin. Eine Effektmodifikation des schweren UE von besonderem Interesse „Pulmonale Hypertonie“ durch das Subgruppenmerkmal „Alter“ erscheint möglich, jedoch gilt es auch hier zu beachten dass gemäß der allgemeinen Methoden des IQWiG durch multiples Testen falsch positive Ergebnisse auftreten können und insbesondere nicht *a priori* geplante Analysen, wie die hier betrachtete, generell keinen Beweischarakter haben [33]. Somit bleibt insgesamt betrachtet auch in diesem Fall unklar, ob eine Modifikation des Behandlungseffektes vorliegt.

### Studie CI-0017

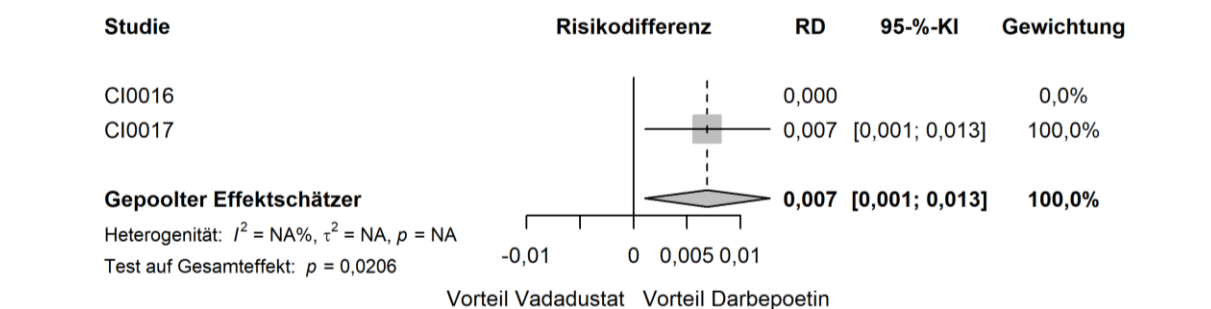
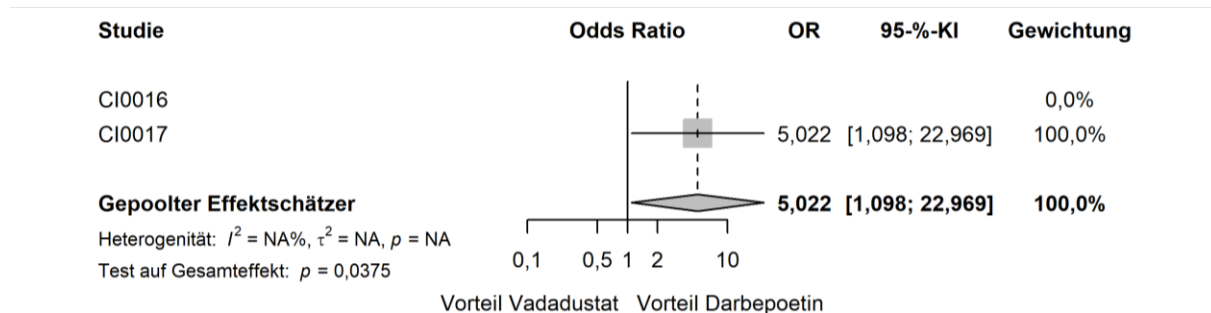
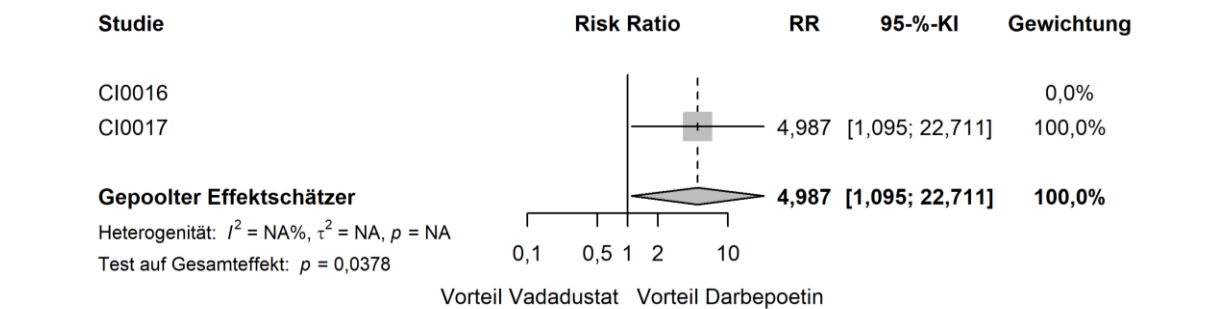
Tabelle 4-221: Subgruppenanalysen für das schwere UE von besonderem Interesse „Pulmonale Hypertonie“ aus der Studie CI-0017 – Subgruppenmerkmal „C-reaktives Protein zu Baseline  $\leq / > 0,6$  mg/dl“

CI-0017 - Schwere UE von besonderem Interesse (Gesamtrate) - Pulmonale Hypertonie						
Subgruppe: C-reaktives Protein zu Baseline $\leq / > 0,6$ mg/dl, Interaktions-p-Wert: 0,0315						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
$\leq 0,6$ mg/dl						
Vadadustat	1107	12 (1,1)	5,85 [1,31; 26,09]	5,91 [1,32; 26,45]	0,01 [0,00; 0,02]	<b>0,0128</b>
Darbepoetin	1080	2 (0,2)				
$> 0,6$ mg/dl						
Vadadustat	645	3 (0,5)	0,61 [0,15; 2,53]	0,60 [0,14; 2,54]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,7257
Darbepoetin	652	5 (0,8)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Fisher-Test, unstratifizierte Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Vierfeldertafel, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

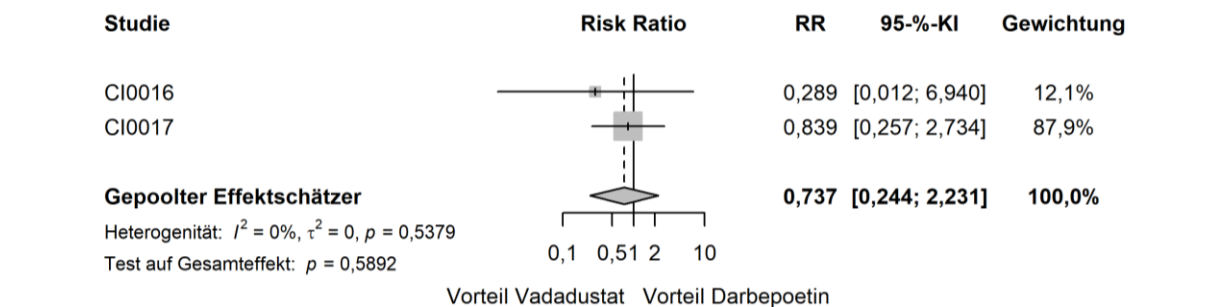


**Meta-Analyse**

a)



b)



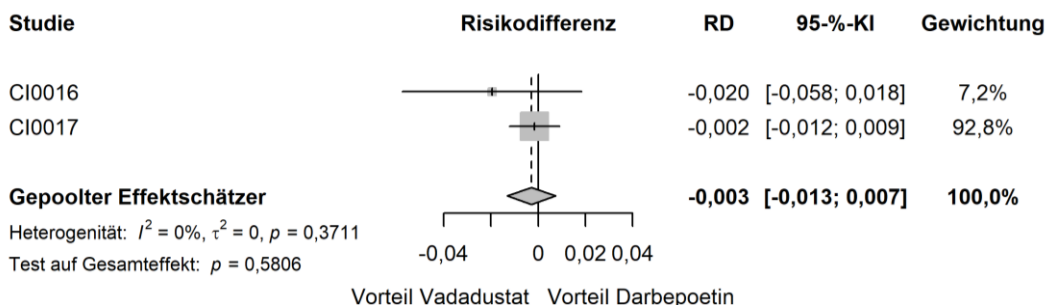
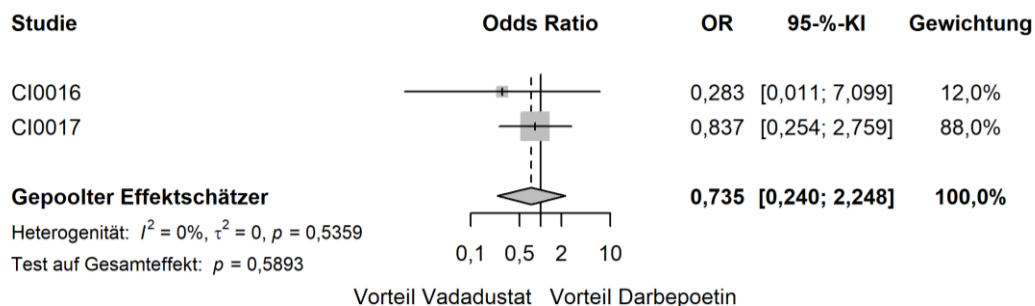


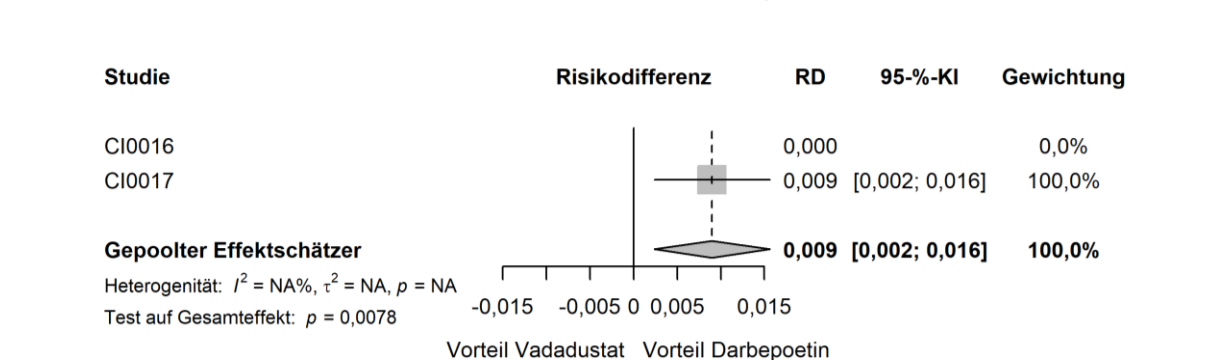
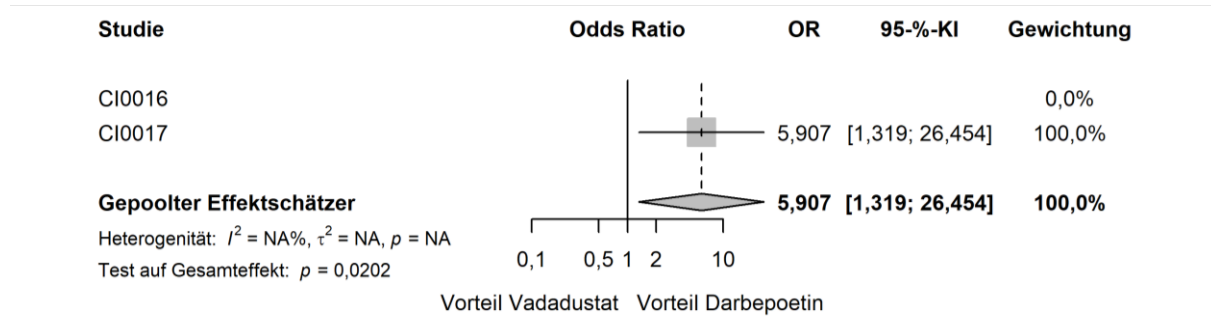
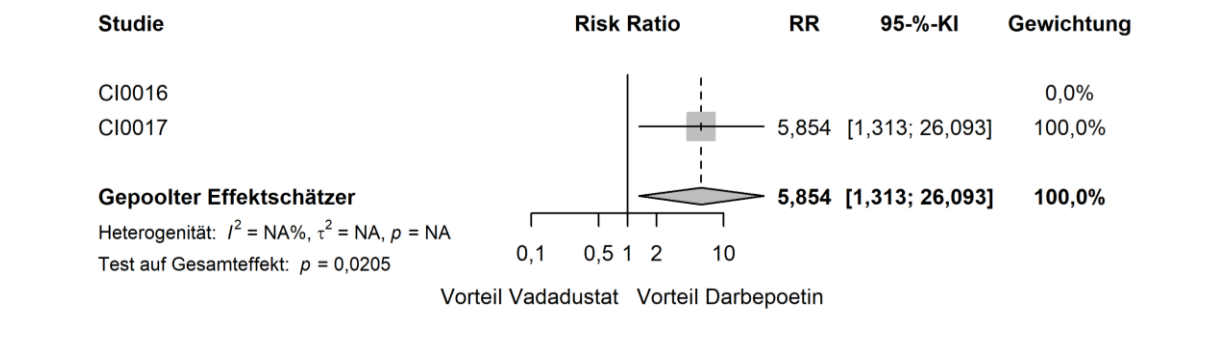
Abbildung 4-107: Forest Plots der Meta-Analyse für das schwere UE von besonderem Interesse „Pulmonale Hypertonie“ – Subgruppenmerkmal „Alter“

a) < 65 Jahre; b) ≥ 65 Jahre.

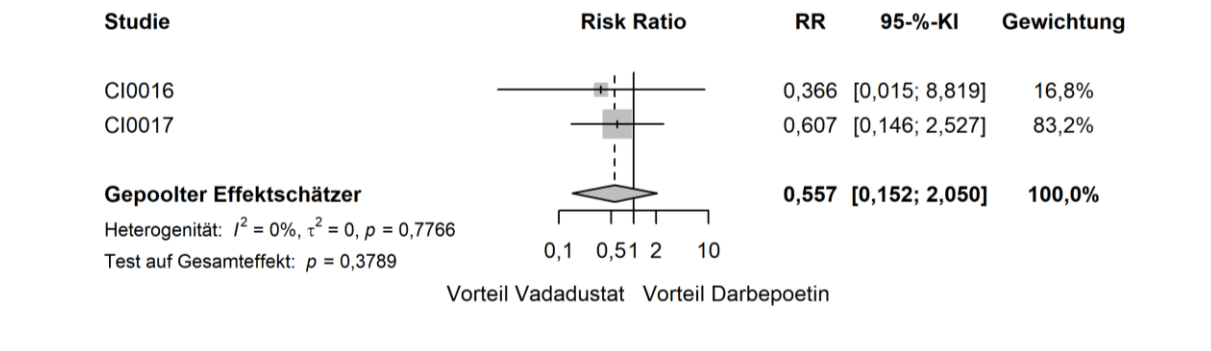
Tabelle 4-222: Subgruppenanalysen für das schwere UE von besonderem Interesse „Pulmonale Hypertonie“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „Alter“

Meta-Analyse - Schwere UE von besonderem Interesse (Gesamtrate) - Pulmonale Hypertonie						
Subgruppe: Alter, Interaktions-p-Wert: 0,0459						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
<b>&lt; 65 Jahre</b>						
Vadadustat	1280	10 (0,8)	4,99 [1,10; 22,71]	5,02 [1,10; 22,97]	0,01 [0,00; 0,01]	<b>0,0378</b>
Darbepoetin	1292	2 (0,2)				
<b>≥ 65 Jahre</b>						
Vadadustat	667	5 (0,8)	0,74 [0,24; 2,23]	0,73 [0,24; 2,25]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,5892
Darbepoetin	663	7 (1,1)				
Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum RR, Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

a)



b)



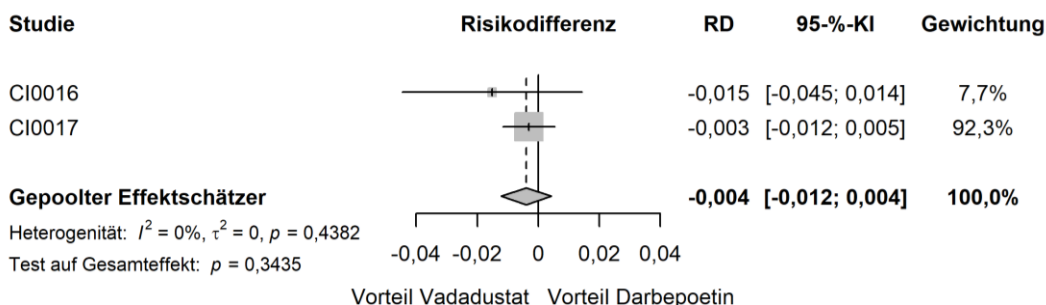
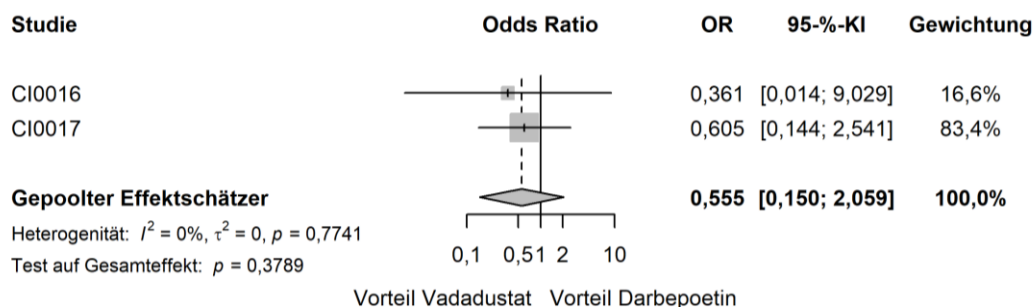


Abbildung 4-108: Forest Plots der Meta-Analyse für das schwere UE von besonderem Interesse „Pulmonale Hypertonie“ – Subgruppenmerkmal „C-reaktives Protein zu Baseline ≤ / > 0,6 mg/dl“

a) C-reaktives Protein zu Baseline ≤ 0,6 mg/dl; b) C-reaktives Protein zu Baseline > 0,6 mg/dl.

Tabelle 4-223: Subgruppenanalysen für das schwere UE von besonderem Interesse „Pulmonale Hypertonie“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „C-reaktives Protein zu Baseline ≤ / > 0,6 mg/dl“

Meta-Analyse - Schwere UE von besonderem Interesse (Gesamtrate) - Pulmonale Hypertonie						
Subgruppe: C-reaktives Protein zu Baseline ≤ / > 0,6 mg/dl, Interaktions-p-Wert: 0,0201						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
≤ 0,6 mg/dl						
Vadadustat	1223	12 (1,0)	5,85 [1,31; 26,09]	5,91 [1,32; 26,45]	0,01 [0,00; 0,02]	<b>0,0205</b>
Darbepoetin	1199	2 (0,2)				
> 0,6 mg/dl						
Vadadustat	705	3 (0,4)	0,56 [0,15; 2,05]	0,56 [0,15; 2,06]	0,00 [-0,01; 0,00]	0,3789
Darbepoetin	718	6 (0,8)				

*Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum RR, Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.*

Meta-Analyse - Schwere UE von besonderem Interesse (Gesamtrate) - Pulmonale Hypertonie						
Subgruppe: C-reaktives Protein zu Baseline $\leq / > 0,6$ mg/dl, Interaktions-p-Wert: 0,0201						
Behandlung	N	n (%)	RR [95-%-KI]	OR [95-%-KI]	RD [95-%-KI]	p-Wert
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

#### 4.3.1.3.2.3.5.6 Herzklappenerkrankung

Für UE von besonderem Interesse zur „Herzklappenerkrankung“, welche unabhängig vom Schweregrad betrachtet werden, zeigen sich sowohl in der Studie CI-0017 als auch im Rahmen der Meta-Analyse signifikante Interaktionsterme für die Subgruppenmerkmale „Ethnizität“ und „TSAT zu Baseline  $< / \geq 35$  %<sup>21</sup>“. Dabei sind die Effektschätzer in allen Subgruppen nicht gleichgerichtet. In Bezug auf das Subgruppenmerkmal „Ethnizität“ zeigen sich in der Studie CI-0017 in beiden Gruppen keine statistisch signifikanten Behandlungseffekte, während sich in der meta-analytischen Zusammenfassung ein signifikanter Vorteil für Vadadustat in der Subgruppe der nicht-hispanischen Patienten zeigt. In Bezug auf das Subgruppenmerkmal „TSAT zu Baseline  $< / \geq 35$  %“ zeigt sich sowohl in der Studie CI-0017 als auch in der Meta-Analyse ein signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Vadadustat in der Subgruppe der Patienten, bei denen TSAT zu Baseline bei  $\geq 35$  % lag. In der Subgruppe der Patienten, bei denen TSAT zu Baseline bei  $< 35$  % lag, liegt hingegen kein signifikanter Unterschied vor. Folglich erscheint eine Effektmodifikation des UE von besonderem Interesse „Herzklappenerkrankung“ durch die Subgruppenmerkmale „Ethnizität“ und „TSAT zu Baseline  $< / \geq 35$  %“ als möglich. Dennoch gilt es zu beachten, dass gemäß der allgemeinen Methoden des IQWiG durch multiples Testen falsch positive Ergebnisse auftreten können und insbesondere nicht *a priori* geplante Analysen, wie die hier betrachtete, generell keinen Beweischarakter haben [33]. Somit bleibt insgesamt betrachtet unklar, ob eine Modifikation des Behandlungseffektes tatsächlich vorliegt.

Für schwere UE von besonderem Interesse zur „Herzklappenerkrankung“ zeigen sich sowohl in der Studie CI-0017 als auch im Rahmen der Meta-Analyse signifikante Interaktionsterme für das Subgruppenmerkmal „Hb-Wert zu Baseline  $< / \geq 10,0$  g/dl“. Dabei sind die Effektschätzer nicht gleichgerichtet. Es besteht jedoch in beiden Subgruppen analog zur Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen Vadadustat und Darbepoetin. Infolgedessen wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes des schweren UE von besonderem Interesse „Herzklappenerkrankung“ durch das genannte Subgruppenmerkmal ausgegangen.

Schließlich zeigt sich in der meta-analytischen Auswertung für schwere UE von besonderem Interesse zur „Herzklappenerkrankung“ ein signifikanter Interaktionsterm für das Subgruppenmerkmal „Abstammung“. Die Effektschätzer sind nicht gleichgerichtet, jedoch

<sup>21</sup> TSAT von 35 % entspricht dem Median zu Baseline in der Studie CI-0017.

zeigt sich in allen Subgruppen analog zur Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Somit wird ebenfalls von keiner Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Abstammung“ ausgegangen.

Für SUE von besonderem Interesse zur „Herzklappenerkrankung“ zeigen sich keine signifikanten Interaktionsterme.

### Studie CI-0017

Tabelle 4-224: Subgruppenanalysen für das UE von besonderem Interesse „Herzklappenerkrankung“ aus der Studie CI-0017 – Subgruppenmerkmal „Ethnizität“

CI-0017 - UE von besonderem Interesse (Gesamtrate) - Herzklappenerkrankung						
Subgruppe: Ethnizität, Interaktions-p-Wert: 0,0206						
Behandlung	N	n (%)	RR [95-%-KI]	OR [95-%-KI]	RD [95-%-KI]	p-Wert
Hispanisch						
Vadadustat	679	19 (2,8)	1,88 [0,88; 4,01]	1,90 [0,88; 4,12]	0,01 [0,00; 0,03]	0,1320
Darbepoetin	671	10 (1,5)				
Nicht-hispanisch						
Vadadustat	1038	26 (2,5)	0,65 [0,40; 1,05]	0,64 [0,39; 1,06]	-0,01 [-0,03; 0,00]	0,0811
Darbepoetin	1035	40 (3,9)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Fisher-Test, unstratifizierte Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Vierfeldertafel, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

Tabelle 4-225: Subgruppenanalysen für das UE von besonderem Interesse „Herzklappenerkrankung“ aus der Studie CI-0017 – Subgruppenmerkmal „TSAT zu Baseline < / ≥ 35 %“

CI-0017 - UE von besonderem Interesse (Gesamtrate) - Herzklappenerkrankung						
Subgruppe: TSAT zu Baseline < / ≥ 35 %, Interaktions-p-Wert: 0,0161						
Behandlung	N	n (%)	RR [95-%-KI]	OR [95-%-KI]	RD [95-%-KI]	p-Wert
< dem Median der TSAT zu Baseline (35 %)						
Vadadustat	872	31 (3,6)	1,37 [0,80; 2,33]	1,38 [0,80; 2,39]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,2703
Darbepoetin	885	23 (2,6)				

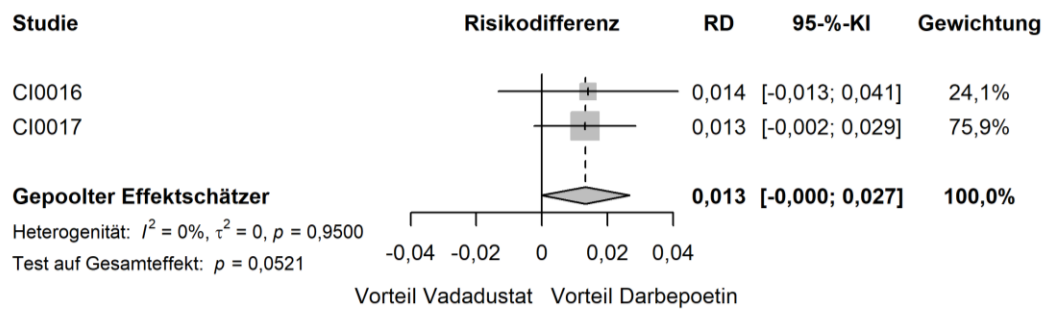
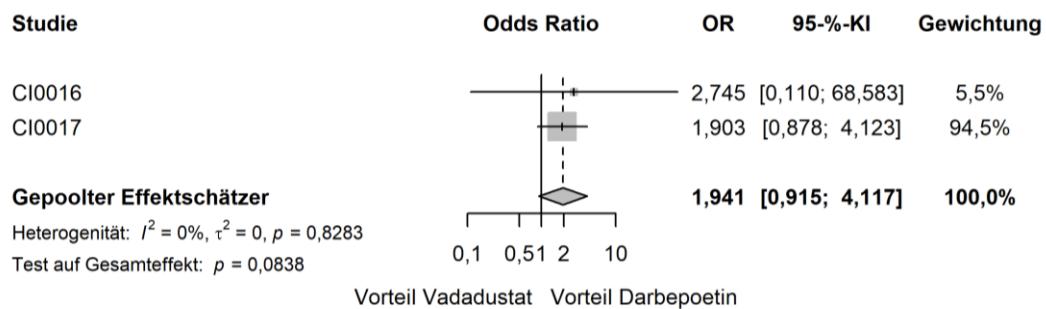
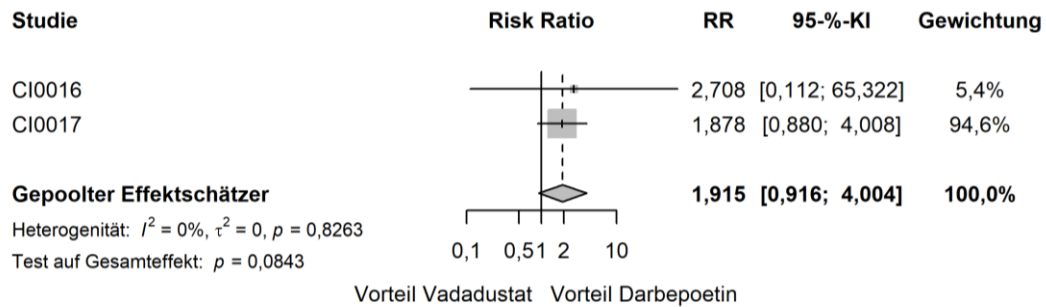
<b>CI-0017 - UE von besonderem Interesse (Gesamtrate) - Herzklappenerkrankung</b>						
<b>Subgruppe: TSAT zu Baseline <math>&lt;/\geq 35\%</math>, Interaktions-p-Wert: 0,0161</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95-%-KI]</b>	<b>OR [95-%-KI]</b>	<b>RD [95-%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
$\geq$ dem Median der TSAT zu Baseline (35 %)						
Vadadustat	893	14 (1,6)	0,49 [0,26; 0,93]	0,49 [0,25; 0,93]	-0,02 [-0,03; 0,00]	<b>0,0289</b>
Darbepoetin	884	28 (3,2)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Fisher-Test, unstratifizierte Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Vierfeldertafel, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

Tabelle 4-226: Subgruppenanalysen für das schwere UE von besonderem Interesse „Herzklappenerkrankung“ aus der Studie CI-0017 – Subgruppenmerkmal „Hb-Wert zu Baseline  $</\geq 10,0$  g/dl“

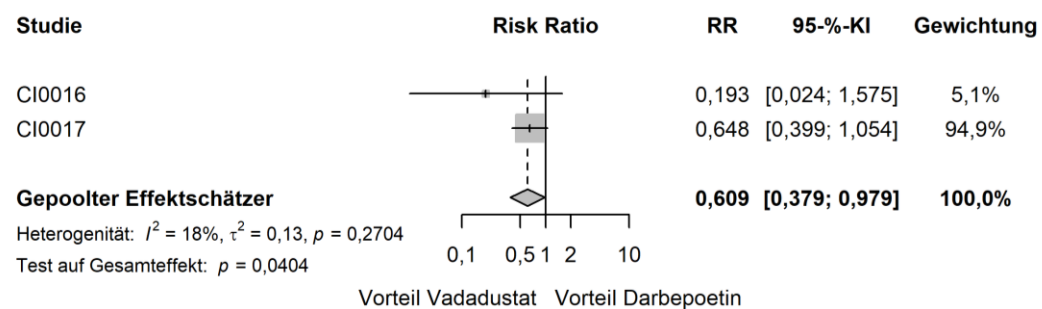
<b>CI-0017 - Schwere UE von besonderem Interesse (Gesamtrate) - Herzklappenerkrankung</b>						
<b>Subgruppe: Hb-Wert zu Baseline <math>&lt;/\geq 10,0</math> g/dl, Interaktions-p-Wert: 0,0499</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95-%-KI]</b>	<b>OR [95-%-KI]</b>	<b>RD [95-%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
$< 10,0$ g/dl						
Vadadustat	635	1 (0,2)	0,20 [0,02; 1,68]	0,20 [0,02; 1,68]	-0,01 [-0,01; 0,00]	0,1213
Darbepoetin	625	5 (0,8)				
$\geq 10,0$ g/dl						
Vadadustat	1133	14 (1,2)	2,02 [0,82; 4,98]	2,03 [0,82; 5,05]	0,01 [0,00; 0,01]	0,1303
Darbepoetin	1144	7 (0,6)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Fisher-Test, unstratifizierte Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Vierfeldertafel, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

**Meta-Analyse**

a)



b)





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

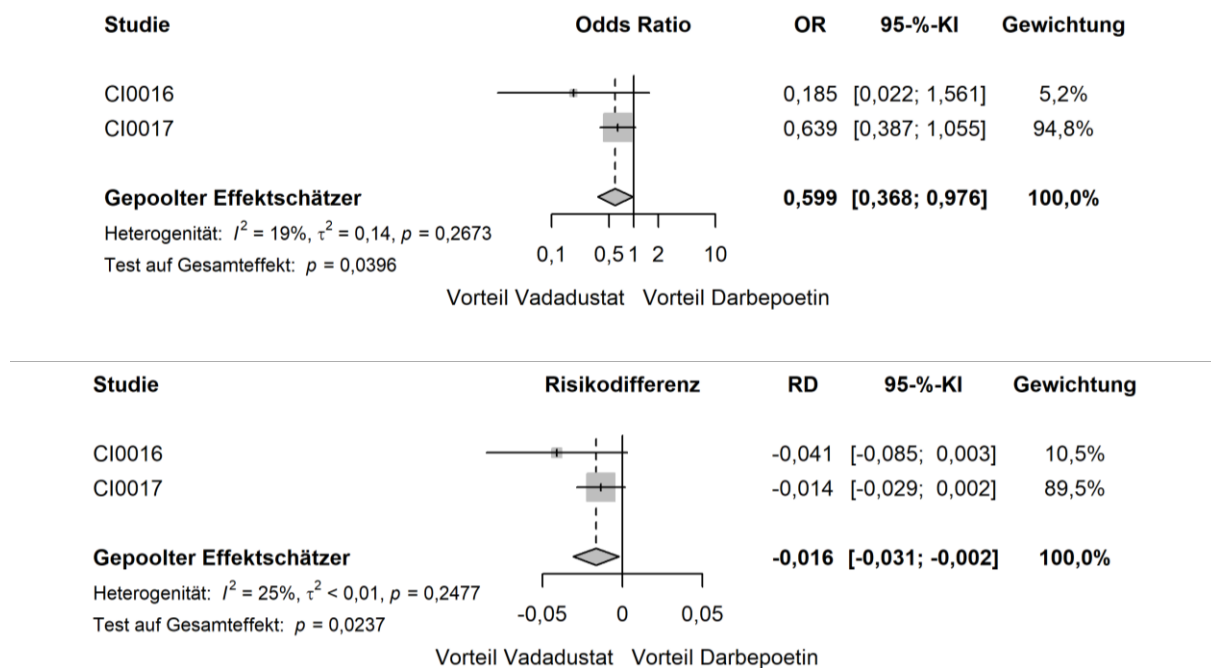


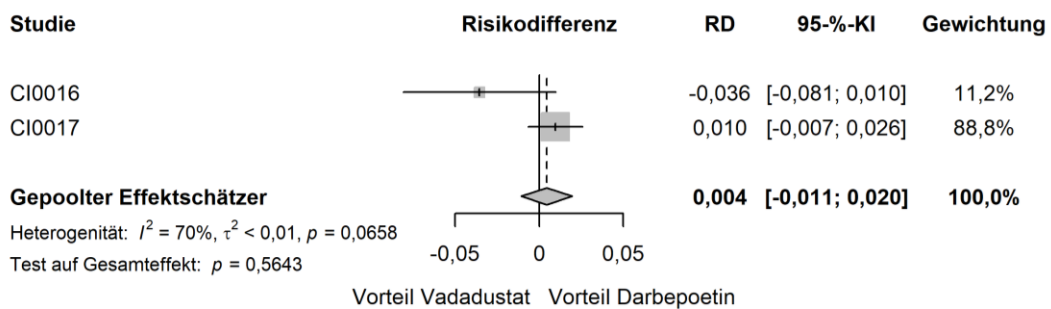
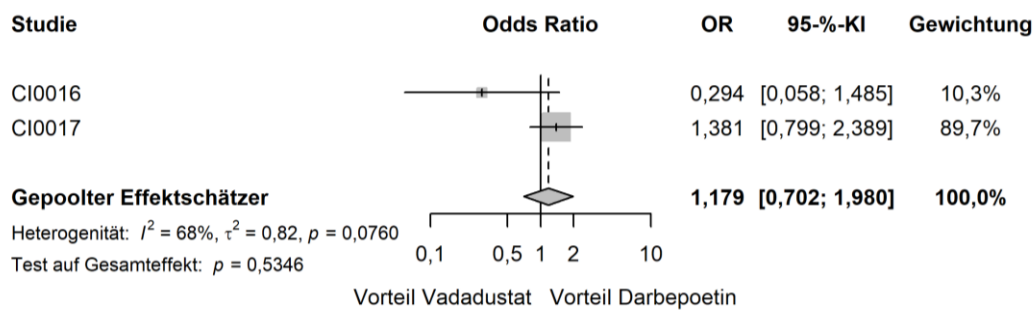
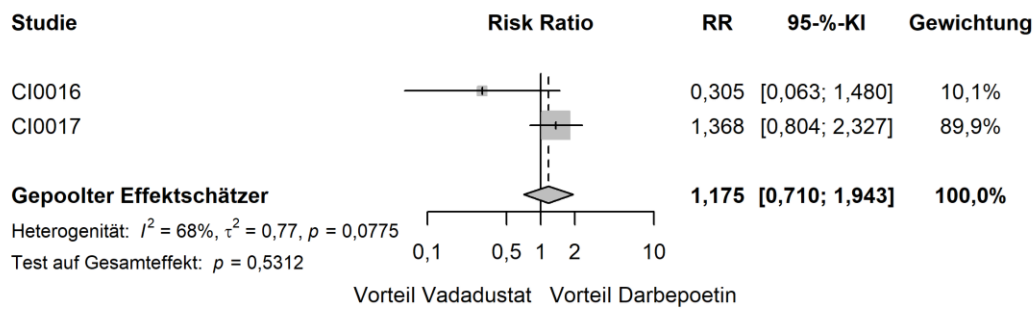
Abbildung 4-109: Forest Plots der Meta-Analyse für das UE von besonderem Interesse „Herzklappenerkrankung“ – Subgruppenmerkmal „Ethnizität“

a) Hispanisch; b) Nicht-hispanisch.

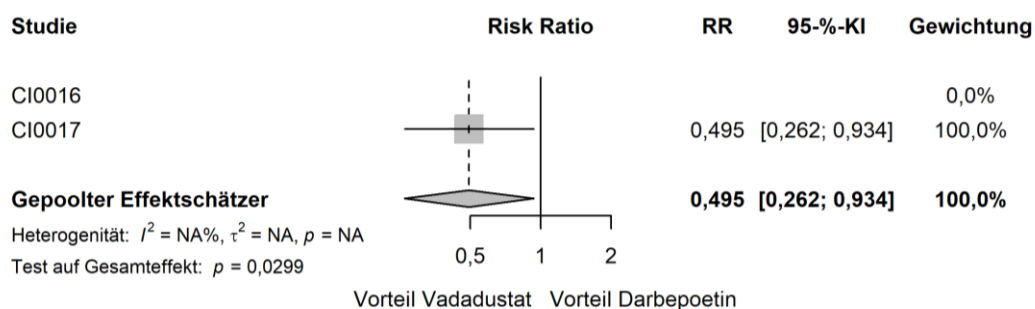
Tabelle 4-227: Subgruppenanalysen für das UE von besonderem Interesse „Herzklappenerkrankung“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „Ethnizität“

Meta-Analyse - UE von besonderem Interesse (Gesamtrate) - Herzklappenerkrankung						
Subgruppe: Ethnizität, Interaktions-p-Wert: 0,0105						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
Hispanisch						
Vadadustat	750	20 (2,7)	1,91 [0,92; 4,00]	1,94 [0,92; 4,12]	0,01 [0,00; 0,03]	0,0843
Darbepoetin	735	10 (1,4)				
Nicht-hispanisch						
Vadadustat	1140	27 (2,4)	0,61 [0,38; 0,98]	0,60 [0,37; 0,98]	-0,02 [-0,03; 0,00]	<b>0,0404</b>
Darbepoetin	1153	46 (4,0)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum RR, Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

a)



b)



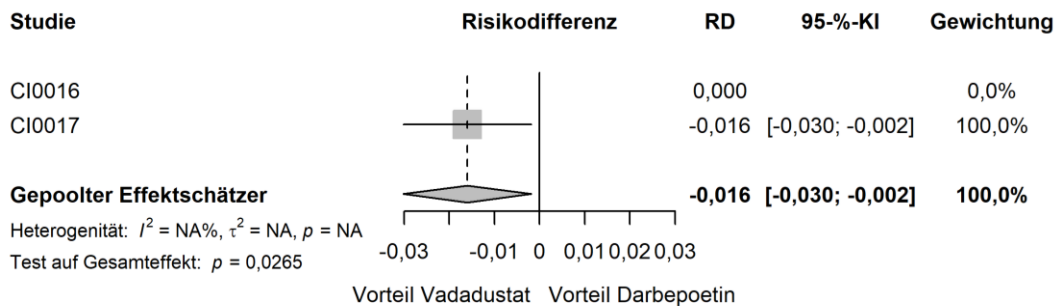
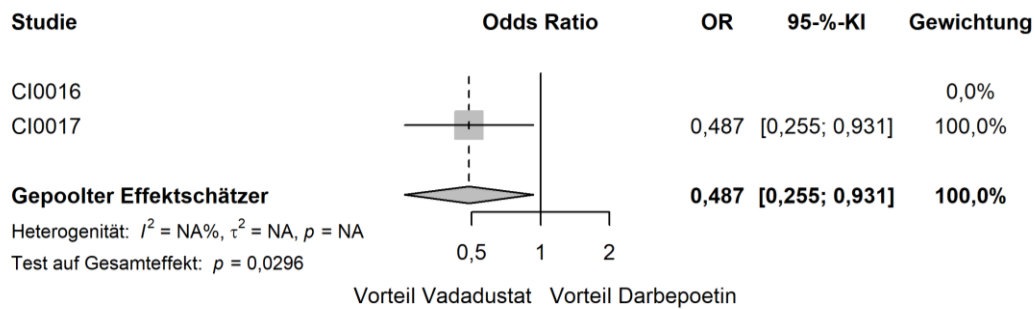


Abbildung 4-110: Forest Plots der Meta-Analyse für das UE von besonderem Interesse „Herzklappenerkrankung“ – Subgruppenmerkmal „TSAT zu Baseline < / ≥ 35 %“

a) TSAT zu Baseline < 35 %; b) a) TSAT zu Baseline ≥ 35 %.

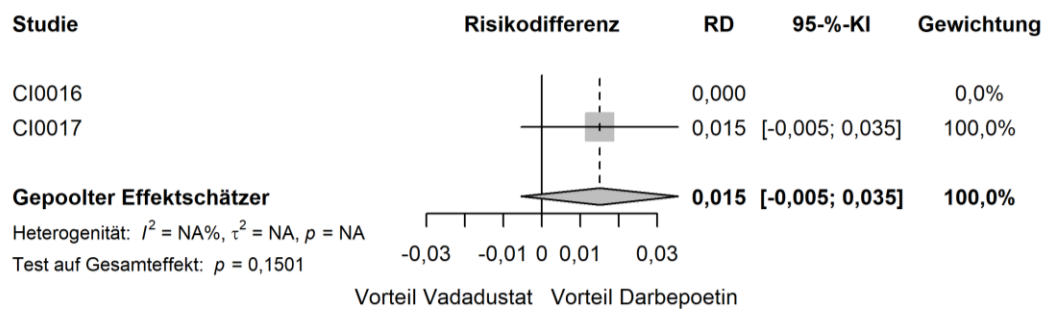
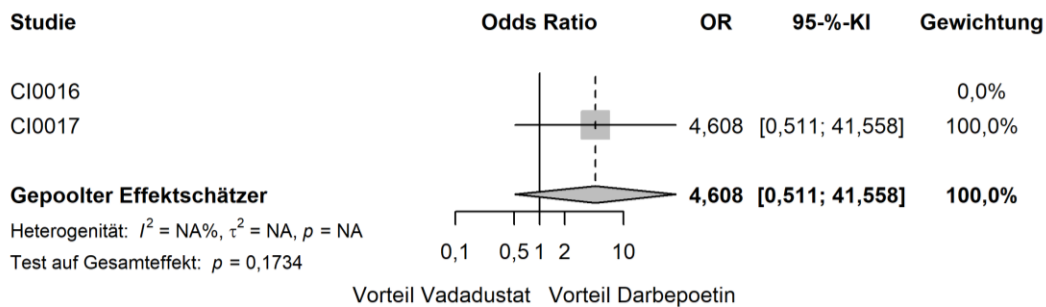
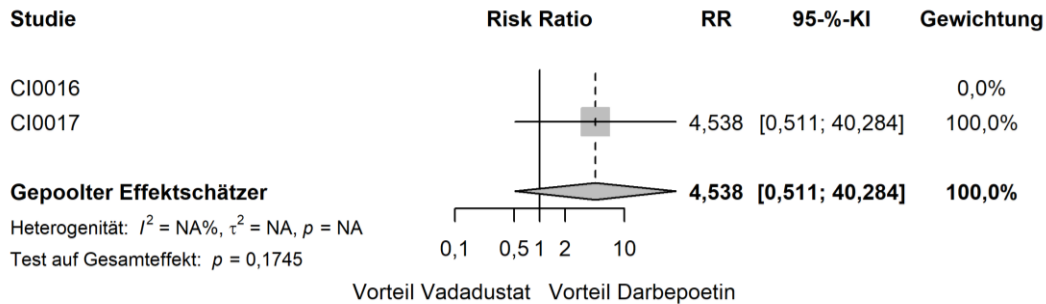
Tabelle 4-228: Subgruppenanalysen für das UE von besonderem Interesse „Herzklappenerkrankung“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „TSAT zu Baseline < / ≥ 35 %“

Meta-Analyse - UE von besonderem Interesse (Gesamtrate) - Herzklappenerkrankung						
Subgruppe: TSAT zu Baseline < / ≥ 35 %, Interaktions-p-Wert: 0,0366						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
< dem Median der TSAT zu Baseline (35 %)						
Vadadustat	1000	33 (3,3)	1,17 [0,71; 1,94]	1,18 [0,70; 1,98]	0,00 [-0,01; 0,02]	0,5312
Darbepoetin	1002	29 (2,9)				
≥ dem Median der TSAT zu Baseline (35 %)						
Vadadustat	944	14 (1,5)	0,49 [0,26; 0,93]	0,49 [0,25; 0,93]	-0,02 [-0,03; 0,00]	<b>0,0299</b>
Darbepoetin	953	28 (2,9)				

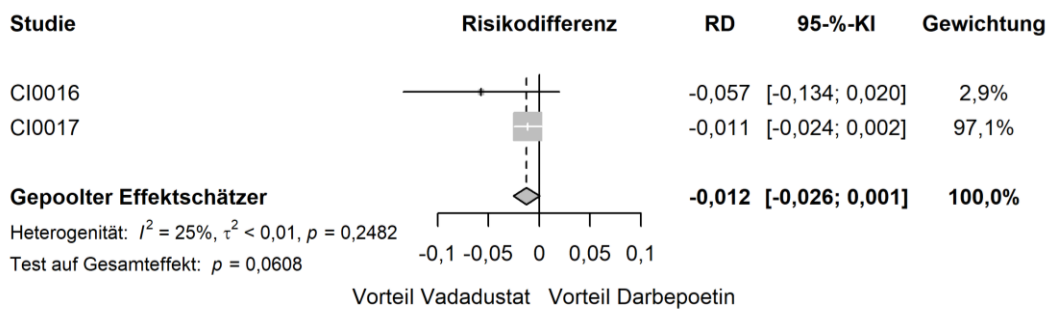
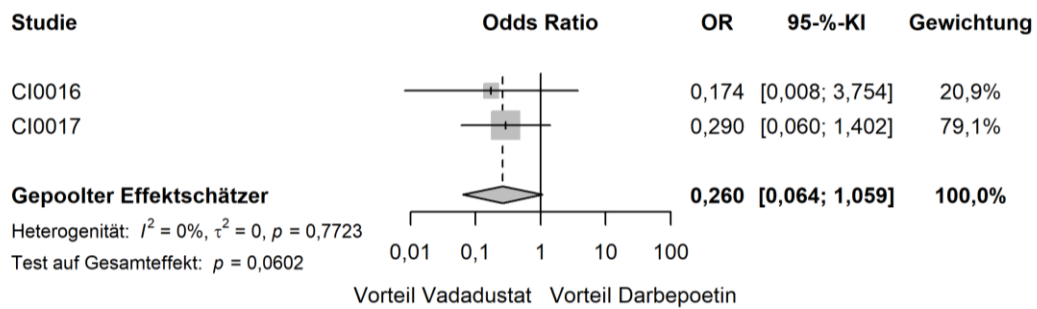
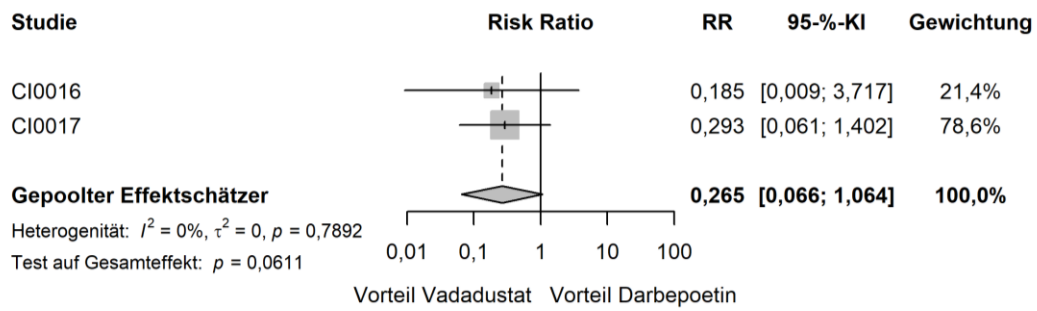
*Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum RR, Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.*

Meta-Analyse - UE von besonderem Interesse (Gesamtrate) - Herzklappenerkrankung						
Subgruppe: TSAT zu Baseline < / ≥ 35 %, Interaktions-p-Wert: 0,0366						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

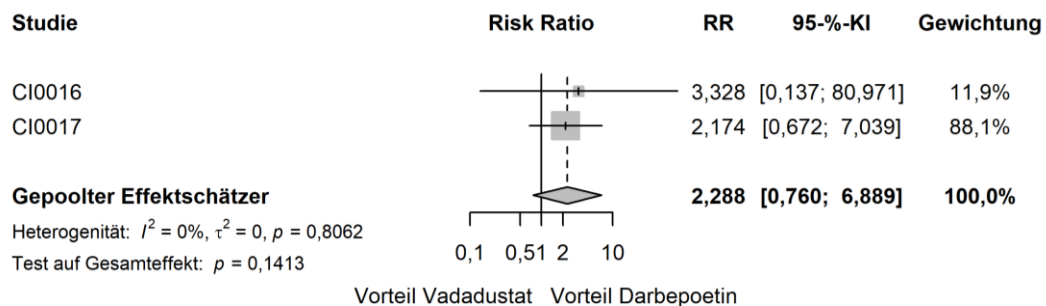
a)



b)



c)



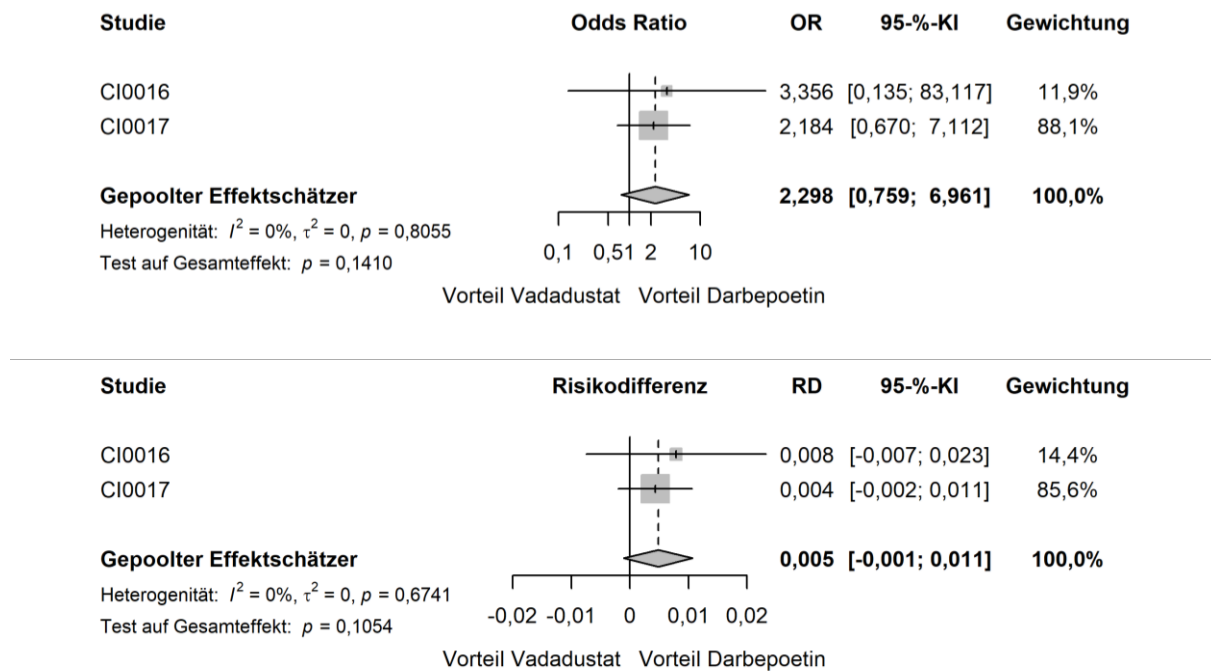


Abbildung 4-111: Forest Plots der Meta-Analyse für das schwere UE von besonderem Interesse „Herzklappenerkrankung“ – Subgruppenmerkmal „Abstammung“

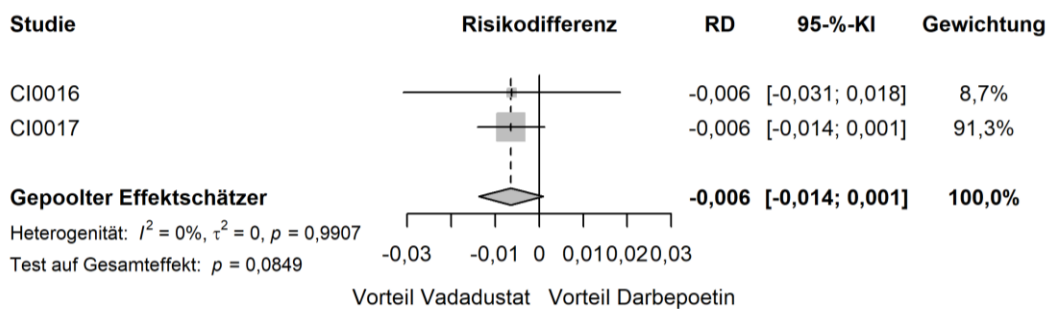
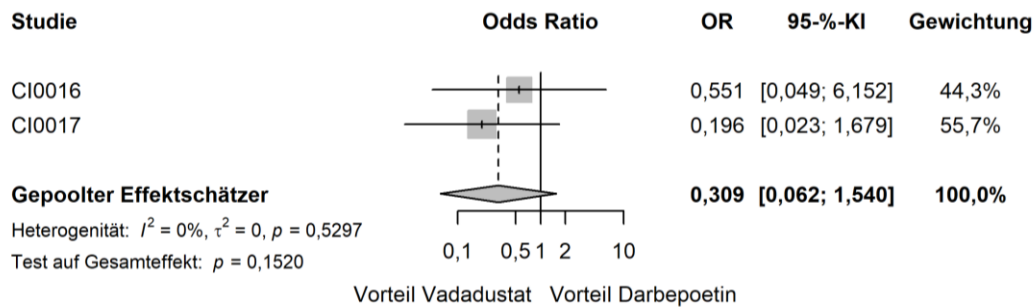
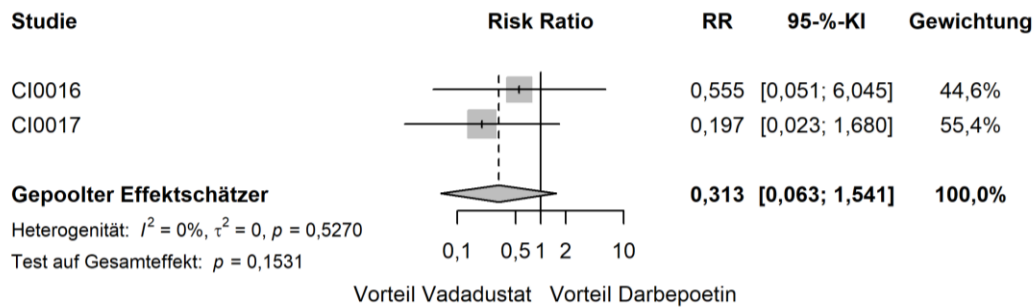
a) Andere; b) Schwarz; c) Weiß.

Tabelle 4-229: Subgruppenanalysen für das schwere UE von besonderem Interesse „Herzklappenerkrankung“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „Abstammung“

Meta-Analyse - Schwere UE von besonderem Interesse (Gesamtrate) - Herzklappenerkrankung						
Subgruppe: Abstammung, Interaktions-p-Wert: 0,0263						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
Andere						
Vadadustat	222	4 (1,8)	4,54 [0,51; 40,28]	4,61 [0,51; 41,56]	0,01 [-0,01; 0,04]	0,1745
Darbepoetin	246	1 (0,4)				
Schwarz						
Vadadustat	470	2 (0,4)	0,27 [0,07; 1,06]	0,26 [0,06; 1,06]	-0,01 [-0,03; 0,00]	0,0611
Darbepoetin	478	9 (1,9)				

Meta-Analyse - Schwere UE von besonderem Interesse (Gesamtrate) - Herzklappenerkrankung						
Subgruppe: Abstammung, Interaktions-p-Wert: 0,0263						
Behandlung	N	n (%)	RR [95-%-KI]	OR [95-%-KI]	RD [95-%-KI]	p-Wert
Weiß						
Vadadustat	1255	10 (0,8)	2,29 [0,76; 6,89]	2,30 [0,76; 6,96]	0,00 [0,00; 0,01]	0,1413
Darbepoetin	1231	4 (0,3)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum RR, Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

a)



b)

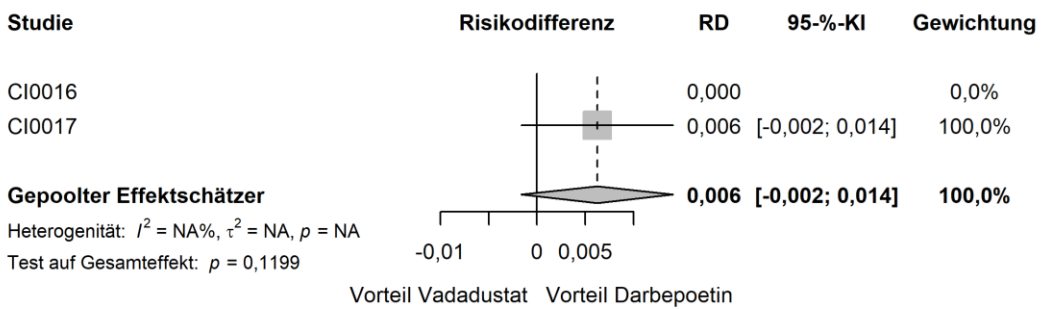
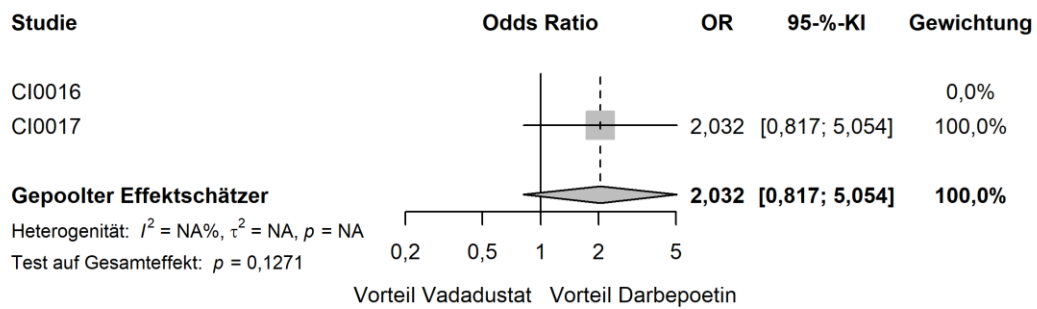
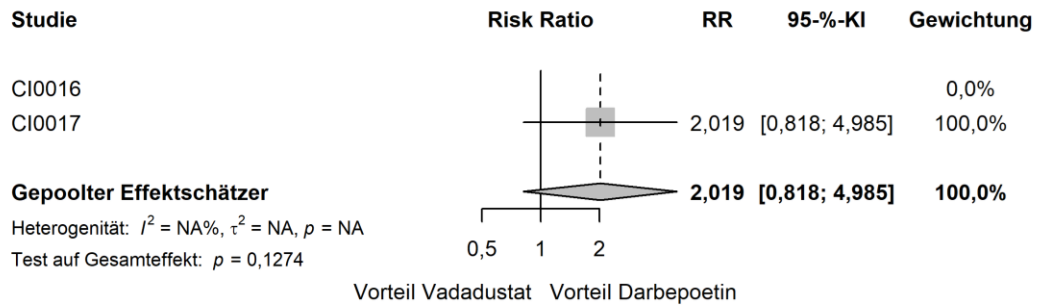


Abbildung 4-112: Forest Plots der Meta-Analyse für das schwere UE von besonderem Interesse „Herzklappenerkrankung“ – Subgruppenmerkmal „Hb-Wert zu Baseline < / ≥ 10,0 g/dl“

a) Hb-Wert zu Baseline < 10 g/dl; b) Hb-Wert zu Baseline ≥ 10 g/dl.



Tabelle 4-230: Subgruppenanalysen für das schwere UE von besonderem Interesse „Herzklappenerkrankung“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „Hb-Wert zu Baseline  $< / \geq 10,0$  g/dl“

<b>Meta-Analyse - Schwere UE von besonderem Interesse (Gesamtrate) - Herzklappenerkrankung</b>						
<b>Subgruppe: Hb-Wert zu Baseline <math>&lt; / \geq 10,0</math> g/dl, Interaktions-p-Wert: 0,0461</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95-%-KI]</b>	<b>OR [95-%-KI]</b>	<b>RD [95-%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b>&lt; 10,0 g/dl</b>						
Vadadustat	763	2 (0,3)	0,31 [0,06; 1,54]	0,31 [0,06; 1,54]	-0,01 [-0,01; 0,00]	0,1531
Darbepoetin	767	7 (0,9)				
<b><math>\geq 10,0</math> g/dl</b>						
Vadadustat	1184	14 (1,2)	2,02 [0,82; 4,98]	2,03 [0,82; 5,05]	0,01 [0,00; 0,01]	0,1274
Darbepoetin	1188	7 (0,6)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum RR, Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

#### 4.3.1.3.2.3.5.7 Kongestives Herzversagen

Für UE von besonderem Interesse zum „Kongestiven Herzversagen“, welche unabhängig vom Schweregrad betrachtet werden, zeigt sich in der Studie CI-0017 eine signifikante Interaktion für das Subgruppenmerkmal „Ferritin zu Baseline  $</\geq 754$  ng/ml<sup>22</sup>“. Zudem zeigen sich für schwere UE sowie für SUE von besonderem Interesse zum „Kongestiven Herzversagen“ signifikante Interaktionsterme sowohl in der Studie CI-0017 als auch in der meta-analytischen Zusammenfassung. Die Effektschätzer sind dabei in allen Fällen nicht gleichgerichtet. Bei allen hier betrachteten Interaktionen besteht in den jeweiligen Subgruppen der Patienten mit Ferritin zu Baseline  $\geq 754$  ng/ml analog zur Gesamtpopulation kein signifikanter Behandlungsunterschied. In den jeweiligen Subgruppen der Patienten mit Ferritin zu Baseline  $< 754$  ng/ml zeigt sich hingegen ein signifikanter Vorteil für Vadadustat. Infolgedessen erscheint eine Effektmodifikation der UE, schweren UE sowie SUE von besonderem Interesse zum „Kongestiven Herzversagen“ durch das Subgruppenmerkmal „Ferritin zu Baseline  $</\geq 754$  ng/ml“ als möglich. Dennoch gilt es zu beachten, dass gemäß der allgemeinen Methoden des IQWiG durch multiples Testen falsch positive Ergebnisse auftreten können und insbesondere nicht *a priori* geplante Analysen, wie die hier betrachtete, generell keinen Beweischarakter haben [33]. Somit bleibt insgesamt betrachtet unklar, ob eine Modifikation des Behandlungseffektes vorliegt.

#### Studie CI-0017

Tabelle 4-231: Subgruppenanalysen für das UE von besonderem Interesse „Kongestives Herzversagen“ aus der Studie CI-0017 – Subgruppenmerkmal „Ferritin zu Baseline  $</\geq 754$  ng/ml“

CI-0017 - UE von besonderem Interesse (Gesamtrate) - Kongestives Herzversagen						
Subgruppe: Ferritin zu Baseline $</\geq 754$ ng/ml, Interaktions-p-Wert: 0,0383						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
$<$ dem Median von Ferritin zu Baseline (754 ng/ml)						
Vadadustat	875	59 (6,7)	0,66 [0,48; 0,91]	0,64 [0,45; 0,90]	-0,03 [-0,06; -0,01]	<b>0,0103</b>
Darbepoetin	893	91 (10,2)				
$\geq$ dem Median von Ferritin zu Baseline (754 ng/ml)						
Vadadustat	892	112 (12,6)	1,01 [0,79; 1,29]	1,01 [0,76; 1,34]	0,00 [-0,03; 0,03]	1,0000
Darbepoetin	876	109 (12,4)				

<sup>22</sup> 754 ng/ml Ferritin entsprechen dem Median zu Baseline in der Studie CI-0017.

<b>CI-0017 - UE von besonderem Interesse (Gesamtrate) - Kongestives Herzversagen</b>						
<b>Subgruppe: Ferritin zu Baseline <math>&lt;/\geq</math> 754 ng/ml, Interaktions-p-Wert: 0,0383</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95-%-KI]</b>	<b>OR [95-%-KI]</b>	<b>RD [95-%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Fisher-Test, unstratifizierte Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Vierfeldertafel, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

Tabelle 4-232: Subgruppenanalysen für das schwere UE von besonderem Interesse „Kongestives Herzversagen“ aus der Studie CI-0017 – Subgruppenmerkmal „Ferritin zu Baseline  $</\geq$  754 ng/ml“

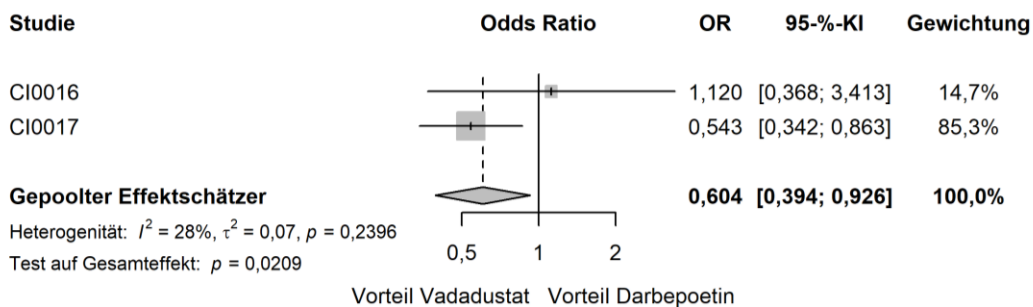
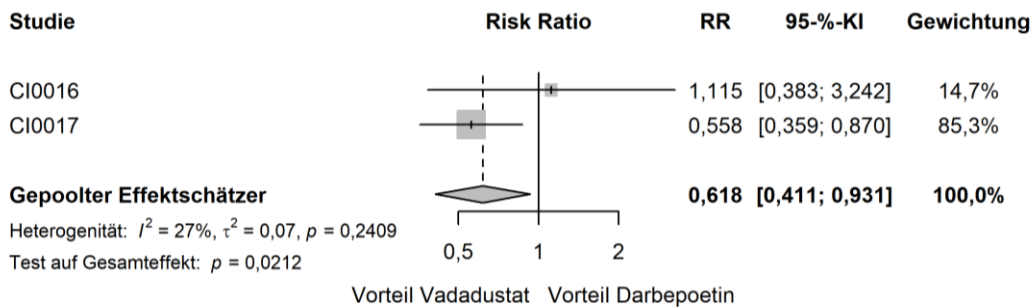
<b>CI-0017 - Schwere UE von besonderem Interesse (Gesamtrate) - Kongestives Herzversagen</b>						
<b>Subgruppe: Ferritin zu Baseline <math>&lt;/\geq</math> 754 ng/ml, Interaktions-p-Wert: 0,0030</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RR [95-%-KI]</b>	<b>OR [95-%-KI]</b>	<b>RD [95-%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b>&lt; dem Median von Ferritin zu Baseline (754 ng/ml)</b>						
Vadadustat	875	29 (3,3)	0,56 [0,36; 0,87]	0,54 [0,34; 0,86]	-0,03 [-0,05; -0,01]	<b>0,0092</b>
Darbepoetin	893	53 (5,9)				
<b><math>\geq</math> dem Median von Ferritin zu Baseline (754 ng/ml)</b>						
Vadadustat	892	66 (7,4)	1,32 [0,93; 1,89]	1,35 [0,92; 1,98]	0,02 [0,00; 0,04]	0,1477
Darbepoetin	876	49 (5,6)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Fisher-Test, unstratifizierte Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Vierfeldertafel, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

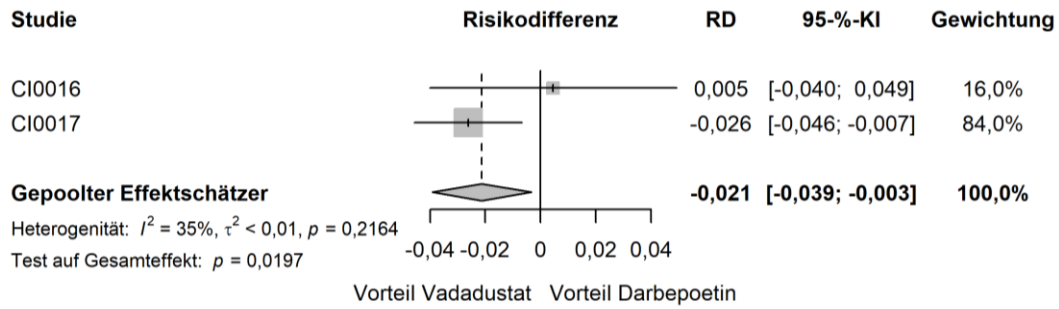
Tabelle 4-233: Subgruppenanalysen für das SUE von besonderem Interesse „Kongestives Herzversagen“ aus der Studie CI-0017 – Subgruppenmerkmal „Ferritin zu Baseline </≥ 754 ng/ml“

CI-0017 - SUE von besonderem Interesse (Gesamtrate) - Kongestives Herzversagen						
Subgruppe: Ferritin zu Baseline </≥ 754 ng/ml, Interaktions-p-Wert: 0,0056						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
< dem Median von Ferritin zu Baseline (754 ng/ml)						
Vadadustat	875	39 (4,5)	0,55 [0,38; 0,81]	0,53 [0,36; 0,79]	-0,04 [-0,06; -0,01]	<b>0,0022</b>
Darbepoetin	893	72 (8,1)				
≥ dem Median von Ferritin zu Baseline (754 ng/ml)						
Vadadustat	892	93 (10,4)	1,07 [0,81; 1,42]	1,08 [0,79; 1,48]	0,01 [-0,02; 0,04]	0,6358
Darbepoetin	876	85 (9,7)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Fisher-Test, unstratifizierte Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Vierfeldertafel, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

**Meta-Analyse**

a)





b)

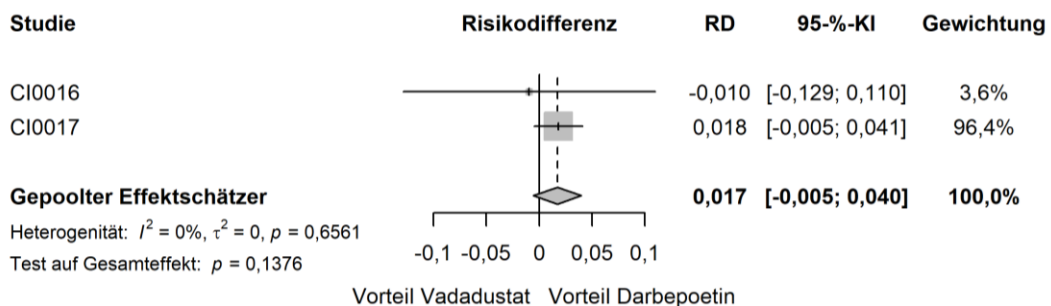
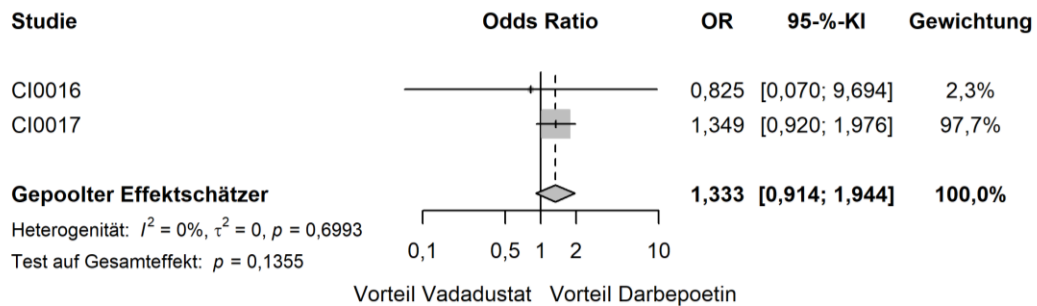
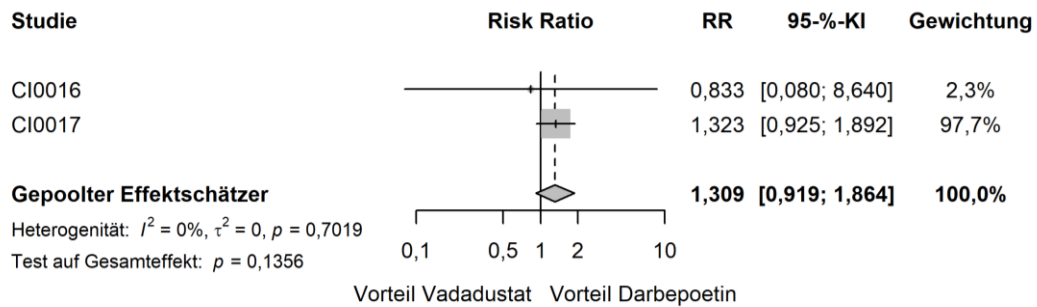


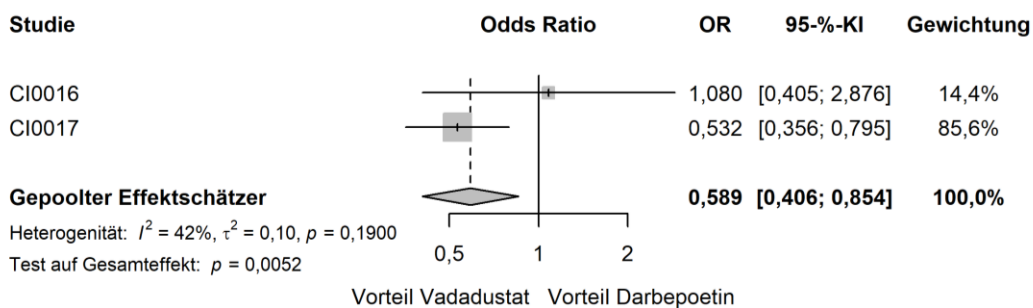
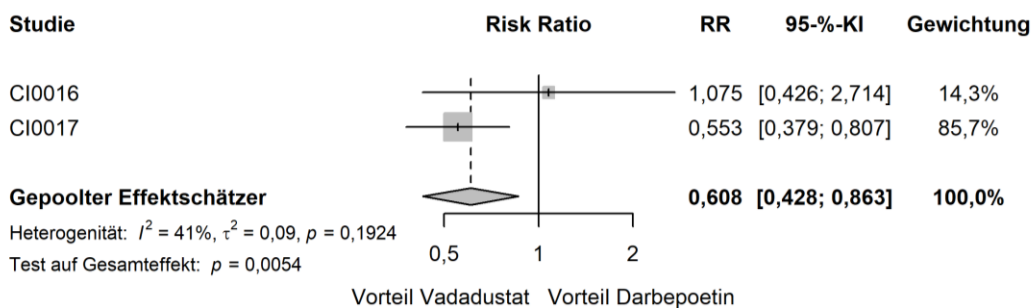
Abbildung 4-113: Forest Plots der Meta-Analyse für das schwere UE von besonderem Interesse „Kongestives Herzversagen“ – Subgruppenmerkmal „Ferritin zu Baseline  $< / \geq 754$  ng/ml“

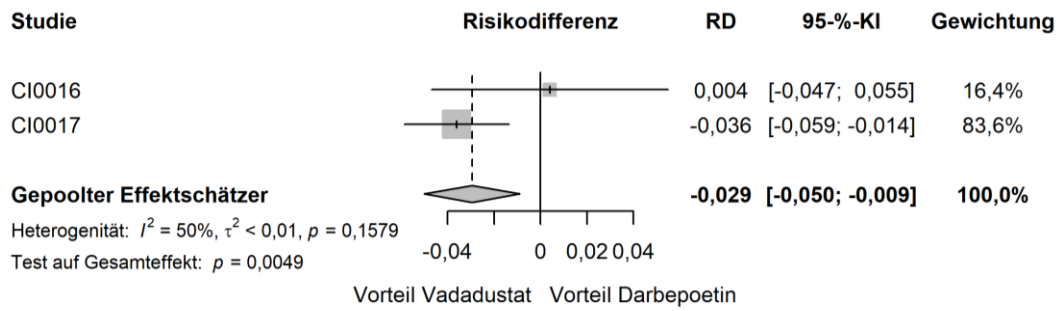
a) Ferritin zu Baseline  $< 754$  ng/ml; b) Ferritin zu Baseline  $\geq 754$  ng/ml.

Tabelle 4-234: Subgruppenanalysen für das schwere UE von besonderem Interesse „Kongestives Herzversagen“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „Ferritin zu Baseline < / ≥ 754 ng/ml“

Meta-Analyse - Schwere UE von besonderem Interesse (Gesamtrate) - Kongestives Herzversagen						
Subgruppe: Ferritin zu Baseline < / ≥ 754 ng/ml, Interaktions-p-Wert: 0,0065						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
< dem Median von Ferritin zu Baseline (754 ng/ml)						
Vadadustat	1033	36 (3,5)	0,62 [0,41; 0,93]	0,60 [0,39; 0,93]	-0,02 [-0,04; 0,00]	<b>0,0212</b>
Darbepoetin	1044	59 (5,6)				
≥ dem Median von Ferritin zu Baseline (754 ng/ml)						
Vadadustat	913	67 (7,3)	1,31 [0,92; 1,86]	1,33 [0,91; 1,94]	0,02 [-0,01; 0,04]	0,1356
Darbepoetin	911	51 (5,7)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum RR, Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						

a)





b)

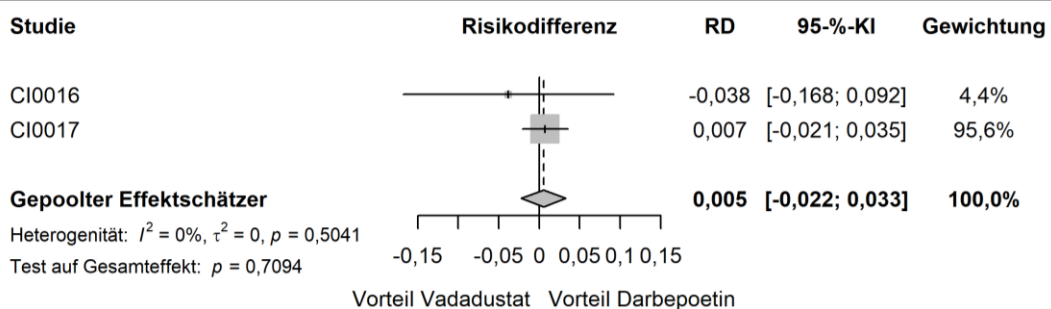
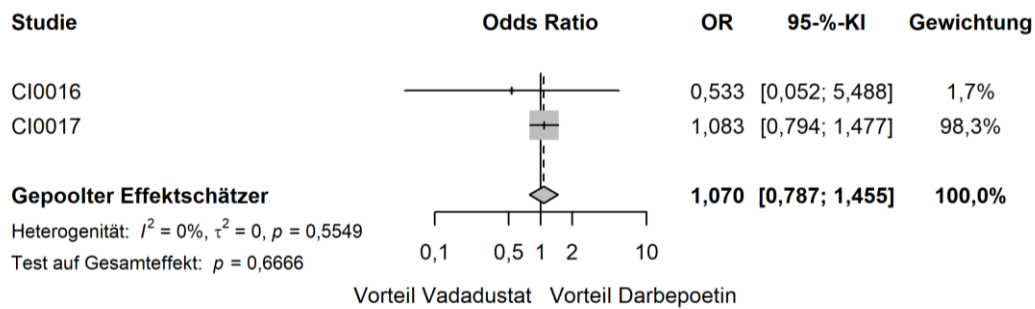
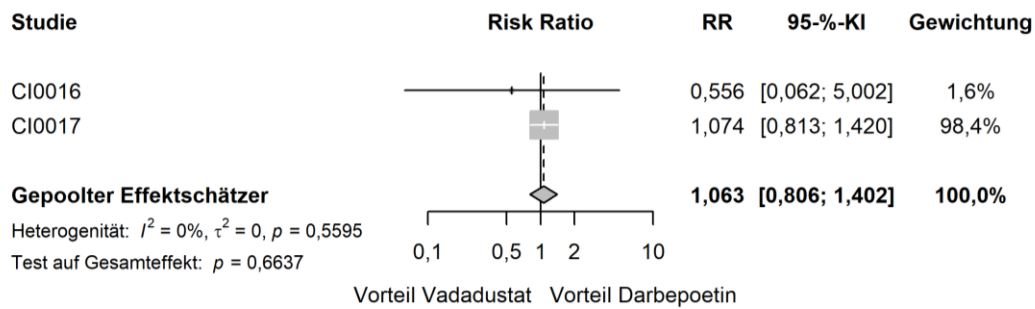


Abbildung 4-114: Forest Plots der Meta-Analyse für das SUE von besonderem Interesse „Kongestives Herzversagen“ – Subgruppenmerkmal „Ferritin zu Baseline  $< / \geq 754$  ng/ml“

a) Ferritin zu Baseline  $< 754$  ng/ml; b) Ferritin zu Baseline  $\geq 754$  ng/ml.

Tabelle 4-235: Subgruppenanalysen für das SUE von besonderem Interesse „Kongestives Herzversagen“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „Ferritin zu Baseline  $</\geq 754$  ng/ml“

Meta-Analyse - SUE von besonderem Interesse (Gesamtrate) - Kongestives Herzversagen						
Subgruppe: Ferritin zu Baseline $</\geq 754$ ng/ml, Interaktions-p-Wert: 0,0141						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
$<$ dem Median von Ferritin zu Baseline (754 ng/ml)						
Vadadustat	1033	48 (4,6)	0,61 [0,43; 0,86]	0,59 [0,41; 0,85]	-0,03 [-0,05; -0,01]	<b>0,0054</b>
Darbepoetin	1044	80 (7,7)				
$\geq$ dem Median von Ferritin zu Baseline (754 ng/ml)						
Vadadustat	913	94 (10,3)	1,06 [0,81; 1,40]	1,07 [0,79; 1,45]	0,01 [-0,02; 0,03]	0,6637
Darbepoetin	911	88 (9,7)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum RR, Berechnung aller Effektschätzer (RR, OR und RD) mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>						
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall						



#### 4.3.1.3.2.3.6 Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)

##### 4.3.1.3.2.3.6.1 Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis definiert als Tod jeglicher Ursache, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall

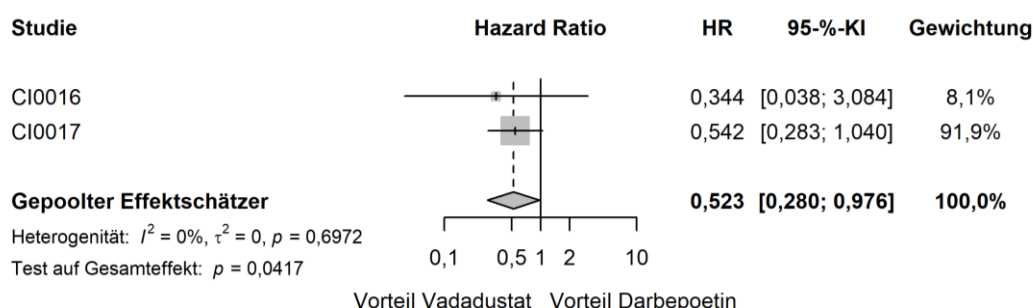
Für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis definiert als Tod jeglicher Ursache, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall“ zeigen sich im Rahmen der Meta-Analyse signifikante Interaktionsterme für die Subgruppenmerkmale „Bluthochdruck“ und „TSAT zu Baseline  $</\geq 30\%$ “<sup>23</sup>.

Im Hinblick auf das Subgruppenmerkmal „Bluthochdruck“ besteht in der Subgruppe der Patienten mit Bluthochdruck analog zur Gesamtpopulation kein signifikanter Behandlungsunterschied, während sich bei der Subgruppe der Patienten ohne Bluthochdruck ein signifikanter Vorteil für Vadadustat zeigt. Die Effektschätzer sind in beiden Subgruppen gleichgerichtet. Folglich wird von keiner Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Bluthochdruck“ ausgegangen.

Beim Subgruppenmerkmal „TSAT zu Baseline  $</\geq 30\%$ “ sind die Effektschätzer nicht gleichgerichtet. In der Subgruppe der Patienten mit einer TSAT zu Baseline  $< 30\%$  zeigt sich analog zur Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt, während in der Subgruppe der Patienten mit einer TSAT zu Baseline  $\geq 30\%$  ein statistisch signifikanter Vorteil für Vadadustat vorliegt. Folglich wird eine Effektmodifikation des genannten Endpunktes durch das Subgruppenmerkmal „TSAT zu Baseline  $</\geq 30\%$ “ als möglich erachtet. Dabei gilt es zu beachten, dass gemäß der allgemeinen Methoden des IQWiG durch multiples Testen falsch positive Ergebnisse auftreten können [33]. Da die signifikante Interaktion ausschließlich in der meta-analytischen Auswertung, nicht aber in den Ergebnissen der Einzelstudien auftritt, kann die Replizierbarkeit der Ergebnisse nicht bestätigt werden. Somit bleibt insgesamt betrachtet unklar, ob eine Modifikation des Behandlungseffektes vorliegt.

### Meta-Analyse

a)



<sup>23</sup> TSAT von 30 % entspricht dem Median zu Baseline in der Studie CI-0016.

b)

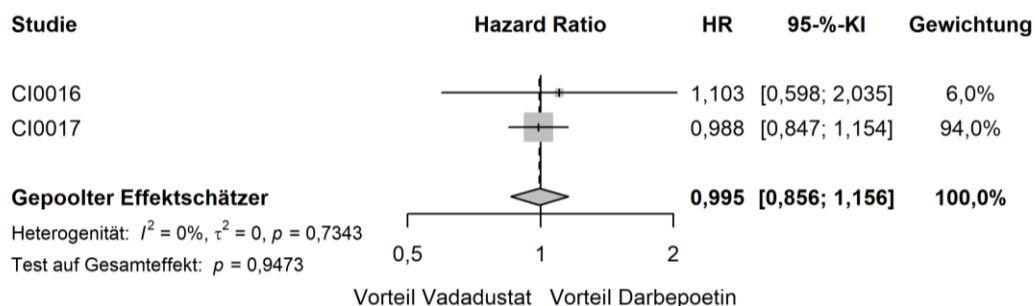


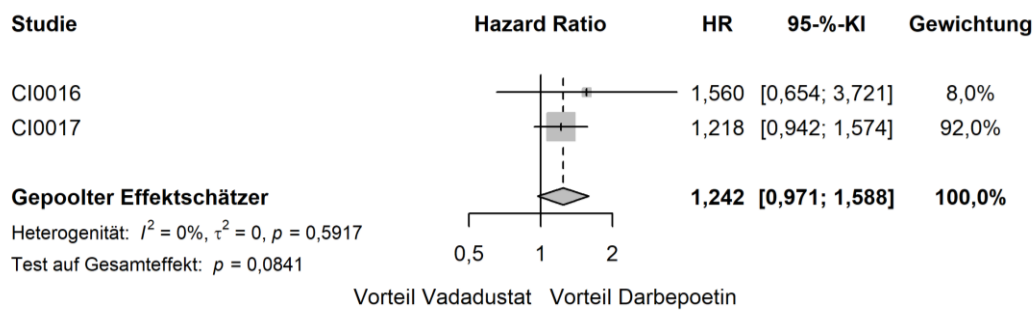
Abbildung 4-115: Forest Plots der Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis definiert als Tod jeglicher Ursache, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall“ – Subgruppenmerkmal „Bluthochdruck“

a) Bluthochdruck: Nein; b) Bluthochdruck: Ja.

Tabelle 4-236: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis definiert als Tod jeglicher Ursache, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „Bluthochdruck“

Meta-Analyse - Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis definiert als Tod jeglicher Ursache, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall (Wochen)					
Subgruppe: Bluthochdruck, Interaktions-p-Wert: 0,0495					
Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	HR [95%-KI]	p-Wert
Nein					
Vadadustat	140	18 (12,9)	122 (87,1)	0,52 [0,28; 0,98]	<b>0,0417</b>
Darbepoetin	140	29 (20,7)	111 (79,3)		
Ja					
Vadadustat	1807	337 (18,6)	1470 (81,3)	0,99 [0,86; 1,16]	0,9473
Darbepoetin	1815	348 (19,2)	1467 (80,8)		
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum Hazard Ratio, Berechnung des Hazard Ratios mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>					
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall;					

a)



b)

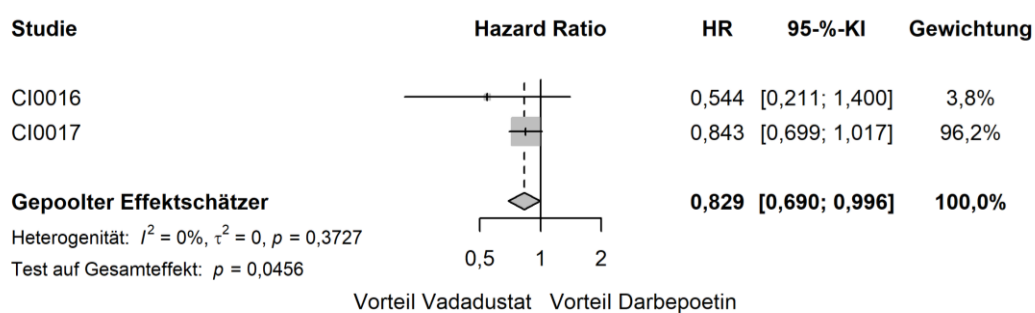


Abbildung 4-116: Forest Plots der Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis definiert als Tod jeglicher Ursache, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall“ – Subgruppenmerkmal „TSAT zu Baseline  $</\geq 30\%$ “

a) TSAT zu Baseline  $< 30\%$ ; b) TSAT zu Baseline  $\geq 30\%$ .

Tabelle 4-237: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis definiert als Tod jeglicher Ursache, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „TSAT zu Baseline  $</\geq 30\%$ “

Meta-Analyse - Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis definiert als Tod jeglicher Ursache, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall (Wochen)					
Subgruppe: TSAT zu Baseline $</\geq 30\%$ , Interaktions-p-Wert: 0,0099					
Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	HR [95%-KI]	p-Wert
< dem Median der TSAT zu Baseline (30 %)					
Vadadustat	620	143 (23,1)	477 (76,9)	1,24 [0,97; 1,59]	0,0841
Darbepoetin	614	121 (19,7)	493 (80,3)		

<b>Meta-Analyse - Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis definiert als Tod jeglicher Ursache, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall (Wochen)</b>					
<b>Subgruppe: TSAT zu Baseline <math>&lt;/\geq</math> 30 %, Interaktions-p-Wert: 0,0099</b>					
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>Zensiert (%)</b>	<b>HR [95-%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
$\geq$ dem Median der TSAT zu Baseline (30 %)					
Vadadustat	1324	212 (16,0)	1112 (84,0)	0,83 [0,69; 1,00]	<b>0,0456</b>
Darbepoetin	1341	256 (19,1)	1085 (80,9)		
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum Hazard Ratio, Berechnung des Hazard Ratios mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>					
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall					

#### **4.3.1.3.2.3.6.2 Zeit bis zum kardiovaskulären Tod, nicht-tödlichen Myokardinfarkt oder nicht-tödlichen Schlaganfall**

Für den Endpunkt „Zeit bis zum kardiovaskulären Tod, nicht-tödlichen Myokardinfarkt oder nicht-tödlichen Schlaganfall“ zeigen sich in der Studie CI-0016 signifikante Interaktionsterme für die Subgruppenmerkmale „Diabetes mellitus“ und „C-reaktives Protein zu Baseline  $\leq/ >$  0,6 mg/dl“. Die Effektschätzer sind dabei nicht gleichgerichtet, jedoch ist der Behandlungsunterschied zwischen Vadadustat und Darbepoetin in keiner der Gruppen signifikant. Zudem zeigen sich keine entsprechenden signifikanten Interaktionen in der Studie CI-0017 sowie in der Meta-Analyse. Folglich wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch die genannten Subgruppenmerkmale ausgegangen.

Darüber hinaus zeigen sich für den genannten Endpunkt signifikante Interaktionsterme für das Subgruppenmerkmal „Abstammung“ in der Studie CI-0017 sowie in der Meta-Analyse. Die Effektschätzer sind dabei nicht gleichgerichtet. Während die Subgruppen „Andere“ und „Schwarz“ analog zur Gesamtpopulation keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied aufweisen, zeigt sich für die Subgruppe „Weiß“ ein signifikanter Unterschied zugunsten von Vadadustat. Somit erscheint eine Effektmodifikation des genannten Endpunktes durch das Subgruppenmerkmal „Abstammung“ als möglich. Dabei gilt es jedoch zu beachten, dass gemäß der allgemeinen Methoden des IQWiG durch multiples Testen falsch positive Ergebnisse auftreten können [33]. Somit bleibt insgesamt betrachtet unklar, ob eine Modifikation des Behandlungseffektes vorliegt.

Zusätzlich zeigt sich im Rahmen der Meta-Analyse ein signifikanter Interaktionsterm für das Subgruppenmerkmal „TSAT zu Baseline  $</\geq$  30 %<sup>24</sup>“. Die Effektschätzer sind dabei nicht

<sup>24</sup> TSAT von 30 % entspricht dem Median zu Baseline in der Studie CI-0016.

gleichgerichtet, jedoch ist der Behandlungsunterschied in beiden Subgruppen analog zur Gesamtpopulation nicht signifikant. Infolgedessen wird von keiner Modifikation des Behandlungseffektes des Endpunktes „Zeit bis zum kardiovaskulären Tod, nicht-tödlichen Myokardinfarkt oder nicht-tödlichen Schlaganfall“ durch das Subgruppenmerkmal „TSAT zu Baseline  $< / \geq 30\%$ “ ausgegangen.

### Studie CI-0016

Tabelle 4-238: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum kardiovaskulären Tod, nicht-tödlichen Myokardinfarkt oder nicht-tödlichen Schlaganfall“ aus der Studie CI-0016 – Subgruppenmerkmal „Diabetes mellitus“

<b>CI-0016 - Zeit bis zum kardiovaskulären Tod, nicht-tödlichen Myokardinfarkt oder nicht-tödlichen Schlaganfall (Wochen)</b>							
<b>Subgruppe: Diabetes mellitus, Interaktions-p-Wert: 0,0342</b>							
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>Zensiert (%)</b>	<b>CIF W52 [95-%-KI]</b>	<b>CIF W104 [95-%-KI]</b>	<b>CIF W156 [95-%-KI]</b>	<b>HR [95-%-KI] p-Wert</b>
<b>Nein</b>							
Vadadustat	75	4 (5,3)	71 (94,7)	0,06 [0,02; 0,14]	0,06 [0,02; 0,14]	0,06 [0,02; 0,14]	0,43 [0,12; 1,62] 0,3005
Darbepoetin	92	9 (9,8)	83 (90,2)	0,05 [0,02; 0,11]	0,13 [0,06; 0,24]	NA [NA; NA]	
<b>Ja</b>							
Vadadustat	104	12 (11,5)	92 (88,5)	0,11 [0,06; 0,18]	0,13 [0,07; 0,21]	0,13 [0,07; 0,21]	2,58 [0,96; 6,96] 0,0896
Darbepoetin	94	5 (5,3)	89 (94,7)	0,04 [0,01; 0,10]	0,10 [0,03; 0,23]	0,10 [0,03; 0,23]	
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Wertes mittels Gray-Test für konkurrierende Risiken, Berechnung der Hazard Ratios mittels Proportional-Subdistribution-Hazard-Regressionmodell, Kumulative Inzidenzfunktionen (CIF) stellen die Wahrscheinlichkeit des Auftretens des Endpunktes in Konkurrenz zu "Tod" für die entsprechende Woche (W) dar.</i>							
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; CIF: Kumulative Inzidenzfunktion; HR: Hazard Ratio; W: Woche; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht auswertbar							

Tabelle 4-239: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum kardiovaskulären Tod, nicht-tödlichen Myokardinfarkt oder nicht-tödlichen Schlaganfall“ aus der Studie CI-0016 – Subgruppenmerkmal „C-reaktives Protein zu Baseline  $\leq / > 0,6$  mg/dl“

<b>CI-0016 - Zeit bis zum kardiovaskulären Tod, nicht-tödlichen Myokardinfarkt oder nicht-tödlichen Schlaganfall (Wochen)</b>							
<b>Subgruppe: C-reaktives Protein zu Baseline <math>\leq / &gt; 0,6</math> mg/dl, Interaktions-p-Wert: 0,0087</b>							
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>Zensiert (%)</b>	<b>CIF W52 [95-%-KI]</b>	<b>CIF W104 [95-%-KI]</b>	<b>CIF W156 [95-%-KI]</b>	<b>HR [95-%-KI] p-Wert</b>
<b><math>\leq 0,6</math> mg/dl</b>							
Vadadustat	116	8 (6,9)	108 (93,1)	0,07 [0,03; 0,13]	0,08 [0,04; 0,15]	0,08 [0,04; 0,15]	0,77 [0,30; 2,01] 0,5427
Darbepoetin	119	11 (9,2)	108 (90,8)	0,06 [0,02; 0,12]	0,17 [0,08; 0,30]	0,17 [0,08; 0,30]	
<b><math>&gt; 0,6</math> mg/dl</b>							
Vadadustat	60	8 (13,3)	52 (86,7)	0,13 [0,06; 0,24]	0,13 [0,06; 0,24]	NA [NA; NA]	6,65 [1,82; 24,25] 0,0567
Darbepoetin	66	3 (4,5)	63 (95,5)	0,02 [0,00; 0,07]	0,04 [0,01; 0,12]	0,13 [0,02; 0,35]	
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Wertes mittels Gray-Test für konkurrierende Risiken, Berechnung der Hazard Ratios mittels Proportional-Subdistribution-Hazard-Regressionsmodell, Kumulative Inzidenzfunktionen (CIF) stellen die Wahrscheinlichkeit des Auftretens des Endpunktes in Konkurrenz zu "Tod" für die entsprechende Woche (W) dar.</i>							
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; CIF: Kumulative Inzidenzfunktion; HR: Hazard Ratio; W: Woche; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht auswertbar							

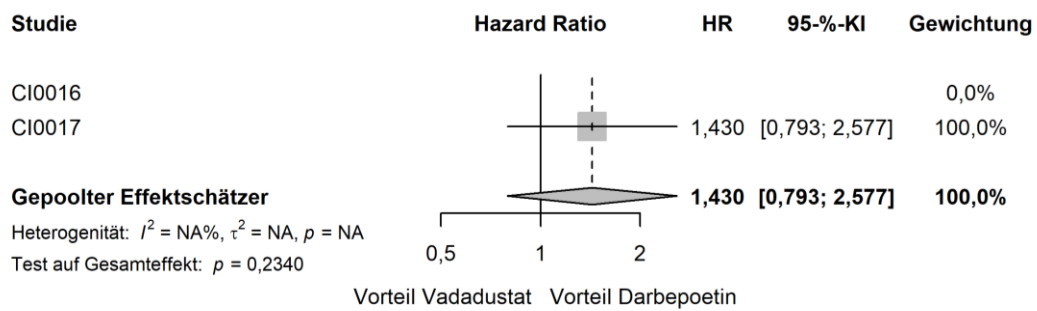
**Studie CI-0017**

Tabelle 4-240: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum kardiovaskulären Tod, nicht-tödlichen Myokardinfarkt oder nicht-tödlichen Schlaganfall“ aus der Studie CI-0017 – Subgruppenmerkmal „Abstammung“

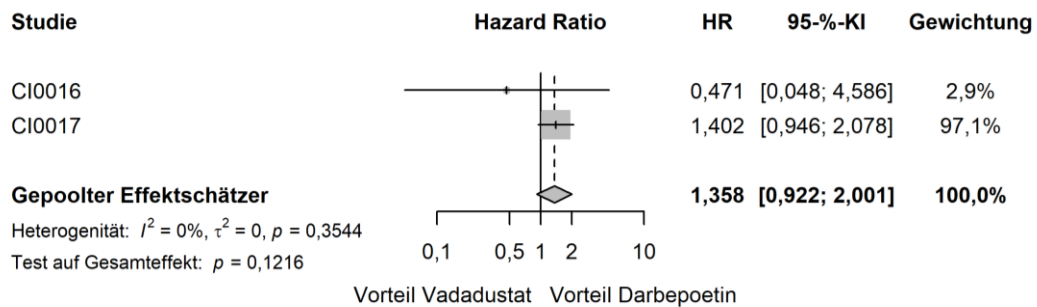
<b>CI-0017 - Zeit bis zum kardiovaskulären Tod, nicht-tödlichen Myokardinfarkt oder nicht-tödlichen Schlaganfall (Wochen)</b>							
<b>Subgruppe: Abstammung, Interaktions-p-Wert: 0,0091</b>							
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>Zensiert (%)</b>	<b>CIF W52 [95%-KI]</b>	<b>CIF W104 [95%-KI]</b>	<b>CIF W156 [95%-KI]</b>	<b>HR [95%-KI] p-Wert</b>
<b>Andere</b>							
Vadadustat	208	24 (11,5)	184 (88,5)	0,08 [0,05; 0,12]	0,13 [0,08; 0,20]	NA [NA; NA]	1,43 [0,79; 2,58] 0,2555
Darbepoetin	236	22 (9,3)	214 (90,7)	0,06 [0,04; 0,10]	0,11 [0,07; 0,16]	0,19 [0,06; 0,36]	
<b>Schwarz</b>							
Vadadustat	432	59 (13,7)	373 (86,3)	0,07 [0,04; 0,09]	0,13 [0,10; 0,17]	0,21 [0,14; 0,29]	1,40 [0,95; 2,08] 0,0959
Darbepoetin	443	44 (9,9)	399 (90,1)	0,05 [0,03; 0,07]	0,10 [0,07; 0,13]	0,13 [0,09; 0,18]	
<b>Weiß</b>							
Vadadustat	1128	126 (11,2)	1002 (88,8)	0,06 [0,05; 0,08]	0,13 [0,10; 0,15]	0,17 [0,14; 0,20]	0,75 [0,60; 0,95] <b>0,0091</b>
Darbepoetin	1090	162 (14,9)	928 (85,1)	0,09 [0,08; 0,11]	0,16 [0,14; 0,19]	0,21 [0,17; 0,24]	
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Wertes mittels Gray-Test für konkurrierende Risiken, Berechnung der Hazard Ratios mittels Proportional-Subdistribution-Hazard-Regressionsmodell, Kumulative Inzidenzfunktionen (CIF) stellen die Wahrscheinlichkeit des Auftretens des Endpunktes in Konkurrenz zu "Tod" für die entsprechende Woche (W) dar.</i>							
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; CIF: Kumulative Inzidenzfunktion; HR: Hazard Ratio; W: Woche; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht auswertbar							

**Meta-Analyse**

a)



b)



c)

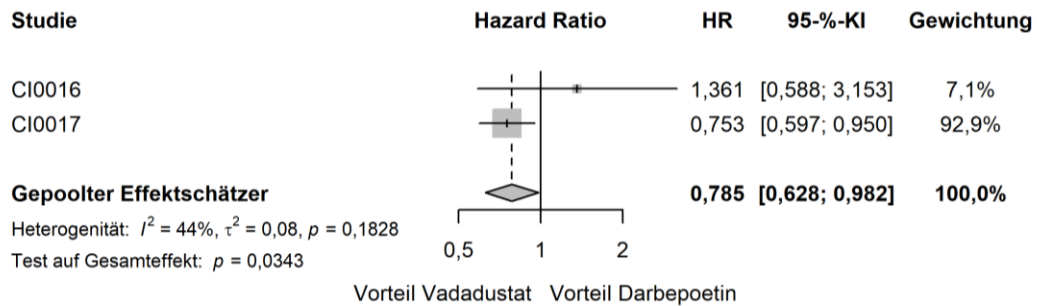


Abbildung 4-117: Forest Plots der Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum kardiovaskulären Tod, nicht-tödlichen Myokardinfarkt oder nicht-tödlichen Schlaganfall“ – Subgruppenmerkmal „Abstammung“

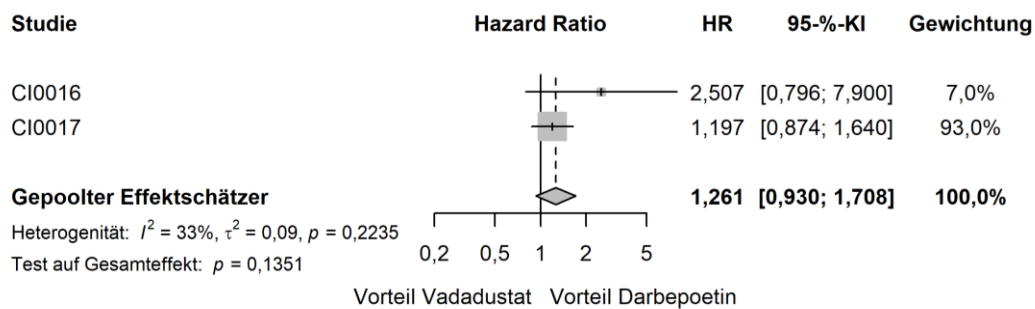
a) Andere; b) Schwarz; c) Weiß.



Tabelle 4-241: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum kardiovaskulären Tod, nicht-tödlichen Myokardinfarkt oder nicht-tödlichen Schlaganfall“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „Abstammung“

Meta-Analyse - Zeit bis zum kardiovaskulären Tod, nicht-tödlichen Myokardinfarkt oder nicht-tödlichen Schlaganfall (Wochen)					
Subgruppe: Abstammung, Interaktions-p-Wert: 0,0193					
Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	HR [95%-KI]	p-Wert
Andere					
Vadadustat	222	26 (11,7)	196 (88,3)	1,43 [0,79; 2,58]	0,2340
Darbepoetin	246	22 (8,9)	224 (91,1)		
Schwarz					
Vadadustat	470	63 (13,4)	407 (86,6)	1,36 [0,92; 2,00]	0,1216
Darbepoetin	478	48 (10,0)	430 (90,0)		
Weiß					
Vadadustat	1255	136 (10,8)	1119 (89,2)	0,79 [0,63; 0,98]	<b>0,0343</b>
Darbepoetin	1231	172 (14,0)	1059 (86,0)		
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum Hazard Ratio, Berechnung des Hazard Ratios mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>					
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall					

a)



b)

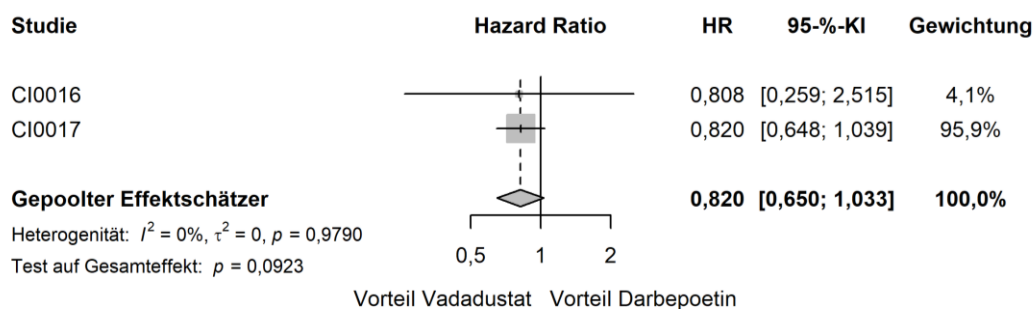


Abbildung 4-118: Forest Plots der Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum kardiovaskulären Tod, nicht-tödlichen Myokardinfarkt oder nicht-tödlichen Schlaganfall“ – Subgruppenmerkmal „TSAT zu Baseline  $</\geq 30\%$ “

a) TSAT zu Baseline  $< 30\%$ ; b) TSAT zu Baseline  $\geq 30\%$ .

Tabelle 4-242: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum kardiovaskulären Tod, nicht-tödlichen Myokardinfarkt oder nicht-tödlichen Schlaganfall“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „TSAT zu Baseline  $</\geq 30\%$ “

Meta-Analyse - Zeit bis zum kardiovaskulären Tod, nicht-tödlichen Myokardinfarkt oder nicht-tödlichen Schlaganfall (Wochen)					
Subgruppe: TSAT zu Baseline $</\geq 30\%$ , Interaktions-p-Wert: 0,0272					
Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	HR [95%-KI]	p-Wert
$<$ dem Median der TSAT zu Baseline (30 %)					
Vadadustat	620	92 (14,8)	528 (85,2)	1,26 [0,93; 1,71]	0,1351
Darbepoetin	614	77 (12,5)	537 (87,5)		
$\geq$ dem Median der TSAT zu Baseline (30 %)					
Vadadustat	1324	133 (10,1)	1191 (90,0)	0,82 [0,65; 1,03]	0,0923
Darbepoetin	1341	165 (12,3)	1176 (87,7)		
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum Hazard Ratio, Berechnung des Hazard Ratios mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>					
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall					

#### 4.3.1.3.2.3.6.3 Zeit bis zum ersten erweiterten MACE-Ereignis

##### *Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz*

Für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ zeigt sich in der Studie CI-0016 ein signifikanter Interaktionsterm für das Subgruppenmerkmal „C-reaktives Protein zu Baseline  $\leq / > 0,6$  mg/dl“. Dabei sind die Effektschätzer nicht gleichgerichtet. Es zeigt sich jedoch in beiden Subgruppen analog zur Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Zudem zeigen sich keine entsprechenden signifikanten Interaktionsterme im Rahmen der Studie CI-0017 oder der Meta-Analyse. Folglich wird nicht von einer Effektmodifikation des genannten Endpunktes durch das Subgruppenmerkmal „C-reaktives Protein zu Baseline  $\leq / > 0,6$  mg/dl“ ausgegangen.

In der Meta-Analyse zeigen sich für den genannten Endpunkt signifikante Interaktionsterme für die Subgruppenmerkmale „Bluthochdruck“ und „TSAT zu Baseline  $< / \geq 30$  %<sup>25</sup>“. In beiden Fällen sind die Effektschätzer in den jeweiligen Subgruppen nicht gleichgerichtet. Im Hinblick auf das Subgruppenmerkmal „Bluthochdruck“ zeigt sich in der Subgruppe der Patienten mit Bluthochdruck analog zur Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. In der Subgruppe der Patienten ohne Bluthochdruck besteht hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Vadadustat. Für das Subgruppenmerkmal „TSAT zu Baseline  $< / \geq 30$  %“ zeigt sich in der Subgruppe der Patienten mit einer TSAT zu Baseline  $< 30$  % analog zur Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. In der Subgruppe der Patienten mit einer TSAT zu Baseline  $\geq 30$  % zeigt sich hingegen ein signifikanter Vorteil für Vadadustat. Folglich wird eine Effektmodifikation des Endpunktes „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ durch die Subgruppenmerkmale „Bluthochdruck“ und „TSAT zu Baseline  $< / \geq 30$  %“ als möglich erachtet. Dabei gilt es jedoch zu beachten, dass gemäß der allgemeinen Methoden des IQWiG durch multiples Testen falsch positive Ergebnisse auftreten können [33]. Da die signifikante Interaktion ausschließlich in der meta-analytischen Auswertung, nicht aber in den Ergebnissen der Einzelstudien auftritt, kann die Replizierbarkeit der Ergebnisse nicht bestätigt werden. Somit bleibt insgesamt betrachtet unklar, ob eine Modifikation des Behandlungseffektes vorliegt.

---

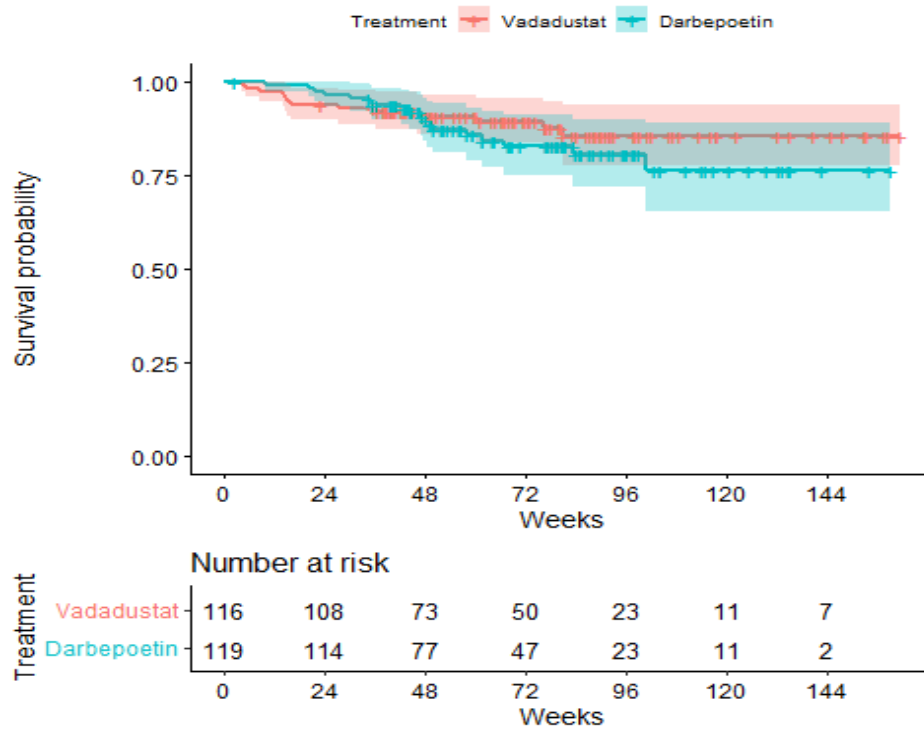
<sup>25</sup> TSAT von 30 % entspricht dem Median zu Baseline in der Studie CI-0016.

**Studie CI-0016**

Tabelle 4-243: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ aus der Studie CI-0016 – Subgruppenmerkmal „C-reaktives Protein zu Baseline  $\leq / > 0,6$  mg/dl“

<b>CI-0016 - Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (Wochen)</b>						
<b>Subgruppe: C-reaktives Protein zu Baseline <math>\leq / &gt; 0,6</math> mg/dl, Interaktions-p-Wert: 0,0358</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>Zensiert (%)</b>	<b>Median [95-%-KI]</b>	<b>HR [95-%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b><math>\leq 0,6</math> mg/dl</b>						
Vadadustat	116	13 (11,2)	103 (88,8)	NA [NA; NA]	0,76 [0,36; 1,58]	0,4253
Darbepoetin	119	18 (15,1)	101 (84,9)	NA [NA; NA]		
<b><math>&gt; 0,6</math> mg/dl</b>						
Vadadustat	60	16 (26,7)	44 (73,3)	NA [NA; NA]	2,53 [1,08; 5,94]	0,0523
Darbepoetin	66	10 (15,2)	56 (84,8)	NA [NA; NA]		
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des Medians mittels Kaplan-Meier-Schätzer, Berechnung der Hazard Ratios mittels Cox-Regression, Berechnung des p-Wertes mittels Log-Rank-Test.</i>						
N: Anzahl an Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht auswertbar						

a)



b)

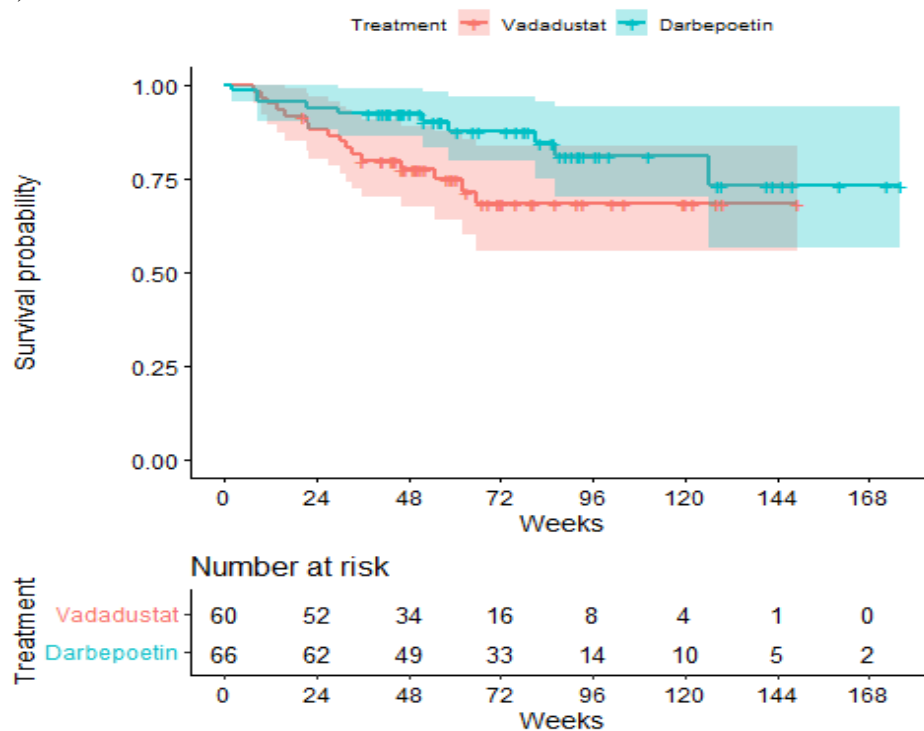
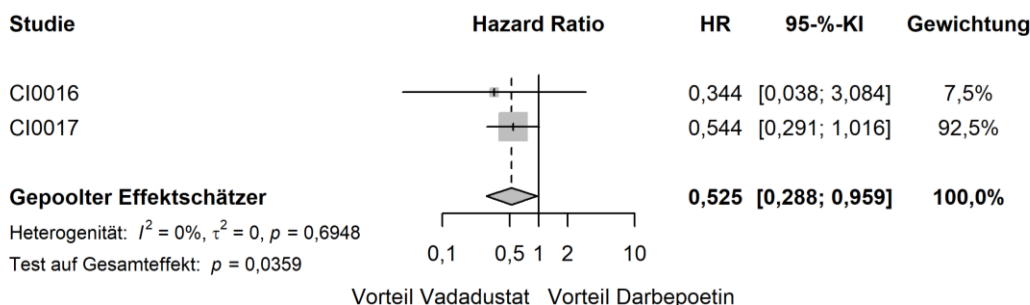


Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Kurve für die „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ in der Studie CI-0016 – Subgruppenmerkmal „C-reaktives Protein zu Baseline ≤ / > 0,6 mg/dl“

a) C-reaktives Protein zu Baseline ≤ 0,6 mg/dl; b) C-reaktives Protein zu Baseline > 0,6 mg/dl.

**Meta-Analyse**

a)



b)

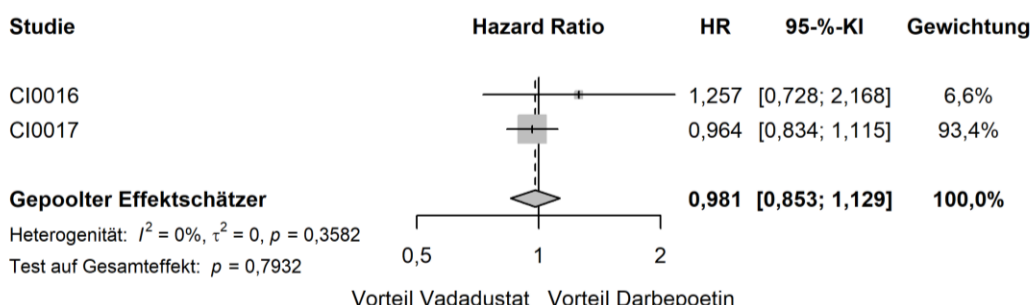


Abbildung 4-120: Forest Plots der Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ – Subgruppenmerkmal „Bluthochdruck“

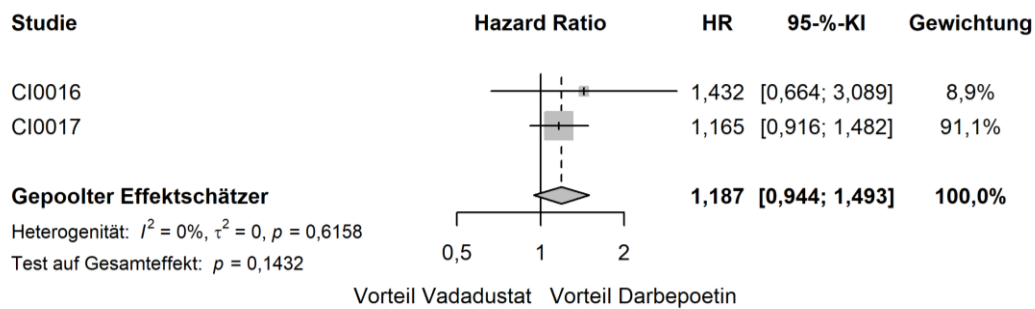
a) Bluthochdruck: Nein; b) Bluthochdruck: Ja.

Tabelle 4-244: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „Bluthochdruck“

Meta-Analyse - Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (Wochen)					
Subgruppe: Bluthochdruck, Interaktions-p-Wert: 0,0473					
Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	HR [95%-KI]	p-Wert
Nein					
Vadadustat	140	20 (14,3)	120 (85,7)	0,53 [0,29; 0,96]	<b>0,0359</b>
Darbepoetin	140	31 (22,1)	109 (77,9)		

<b>Meta-Analyse - Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (Wochen)</b>					
<b>Subgruppe: Bluthochdruck, Interaktions-p-Wert: 0,0473</b>					
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>Zensiert (%)</b>	<b>HR [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
Ja					
Vadadustat	1807	384 (21,2)	1423 (78,8)	0,98 [0,85; 1,13]	0,7932
Darbepoetin	1815	402 (22,1)	1413 (77,8)		
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum Hazard Ratio, Berechnung des Hazard Ratios mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>					
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall					

a)



b)

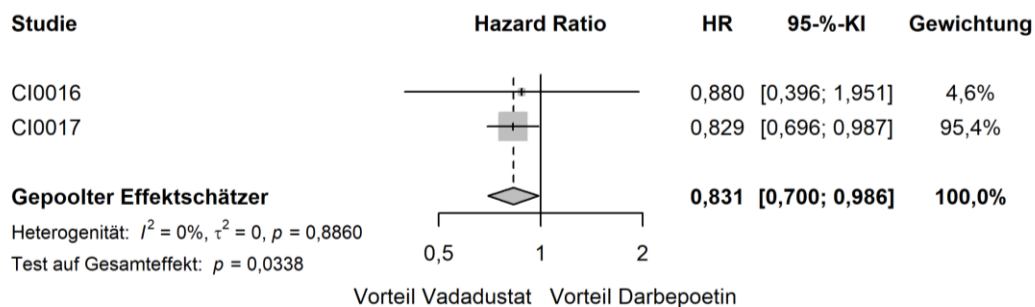


Abbildung 4-121: Forest Plots der Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ – Subgruppenmerkmal „TSAT zu Baseline < / ≥ 30 %“

a) TSAT zu Baseline < 30 %; b) TSAT zu Baseline ≥ 30 %.

Tabelle 4-245: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „TSAT zu Baseline  $</\geq 30\%$ “

Meta-Analyse - Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (Wochen)					
Subgruppe: TSAT zu Baseline $</\geq 30\%$ , Interaktions-p-Wert: 0,0146					
Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	HR [95-%-KI]	p-Wert
$<$ dem Median der TSAT zu Baseline (30 %)					
Vadadustat	620	161 (26,0)	459 (74,0)	1,19 [0,94; 1,49]	0,1432
Darbepoetin	614	140 (22,8)	474 (77,2)		
$\geq$ dem Median der TSAT zu Baseline (30 %)					
Vadadustat	1324	243 (18,4)	1081 (81,7)	0,83 [0,70; 0,99]	<b>0,0338</b>
Darbepoetin	1341	293 (21,9)	1048 (78,2)		
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum Hazard Ratio, Berechnung des Hazard Ratios mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>					
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall					

### ***Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis***

Für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis“ zeigen sich sowohl in der Studie C-0017 als auch in der Meta-Analyse signifikante Interaktionsterme für das Subgruppenmerkmal „Ferritin zu Baseline  $</\geq 754$  ng/ml<sup>26</sup>“. Die Effektschätzer sind dabei in beiden Fällen nicht gleichgerichtet. In der Studie CI-0017 zeigt sich in der Subgruppe der Patienten mit Ferritin zu Baseline  $\geq 754$  ng/ml analog zur Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen Vadadustat und Darbepoetin, während in der Subgruppe der Patienten mit Ferritin zu Baseline  $< 754$  ng/ml ein statistisch signifikanter Vorteil für Vadadustat besteht. In der Meta-Analyse zeigen sich hingegen in beiden Subgruppen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Infolgedessen wird nicht

<sup>26</sup> 754 ng/ml Ferritin entsprechen dem Median zu Baseline in der Studie CI-0017.



von einer Modifikation des Behandlungseffektes des genannten Endpunktes durch das Subgruppenmerkmal „Ferritin zu Baseline  $< / \geq 754$  ng/ml“ ausgegangen.

Im Rahmen der Meta-Analyse zeigten sich für den genannten Endpunkt außerdem signifikante Interaktionsterme für die Subgruppenmerkmale „Ferritin zu Baseline  $< / \geq 418$  ng/ml<sup>27</sup>“ und „Ziel-Hb-Wert“. Die Effektschätzer sind in beiden Fällen nicht gleichgerichtet, jedoch zeigen sich in allen Subgruppen analog zur Gesamtpopulation keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede. Somit wird ebenfalls von keiner Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppenmerkmale „Ferritin zu Baseline  $< / \geq 418$  ng/ml“ und „Ziel-Hb-Wert“ ausgegangen.

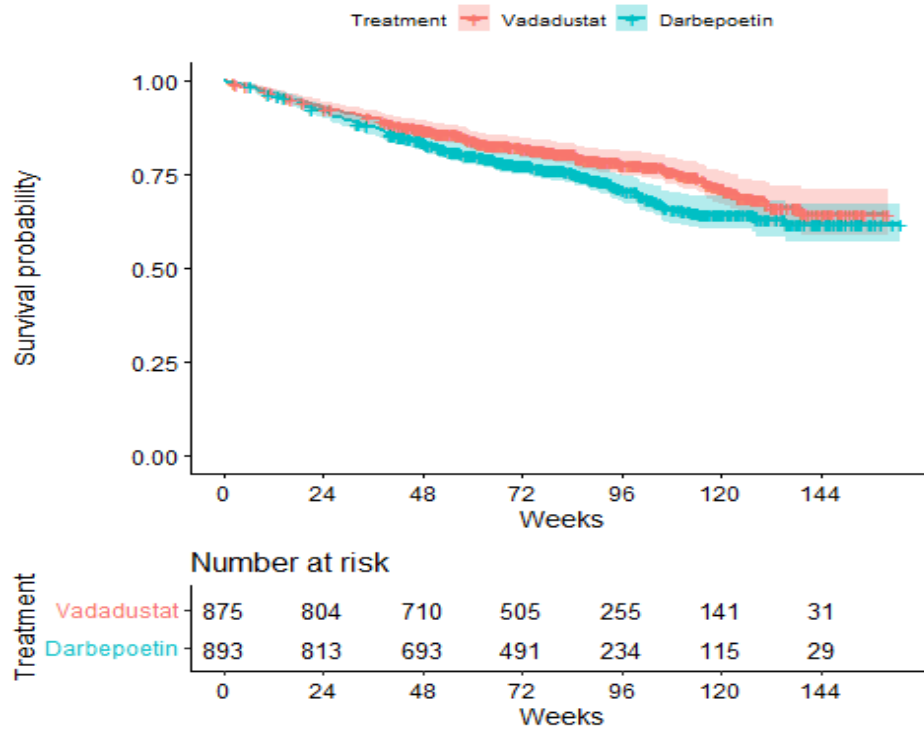
### Studie CI-0017

Tabelle 4-246: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis“ aus der Studie CI-0017 – Subgruppenmerkmal „Ferritin zu Baseline  $< / \geq 754$  ng/ml“

<b>CI-0017 - Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis (Wochen)</b>						
<b>Subgruppe: Ferritin zu Baseline <math>&lt; / \geq 754</math> ng/ml, Interaktions-p-Wert: 0,0126</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>Zensiert (%)</b>	<b>Median [95.-%-KI]</b>	<b>HR [95.-%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b>&lt; dem Median von Ferritin zu Baseline (754 ng/ml)</b>						
Vadadustat	875	190 (21,7)	685 (78,3)	NA [NA; NA]	0,83 [0,69; 1,01]	<b>0,0117</b>
Darbepoetin	893	239 (26,8)	654 (73,2)	NA [NA; NA]		
<b><math>\geq</math> dem Median von Ferritin zu Baseline (754 ng/ml)</b>						
Vadadustat	892	295 (33,1)	597 (66,9)	NA [147,14; NA]	1,15 [0,97; 1,36]	0,0572
Darbepoetin	876	261 (29,8)	615 (70,2)	NA [147,14; NA]		
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des Medians mittels Kaplan-Meier-Schätzer, Berechnung der Hazard Ratios mittels Cox-Regression, Berechnung des p-Wertes mittels Log-Rank-Test.</i>						
N: Anzahl an Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht auswertbar						

<sup>27</sup> 418 ng/ml Ferritin entsprechen dem Median zu Baseline in der Studie CI-0016.

a)



b)

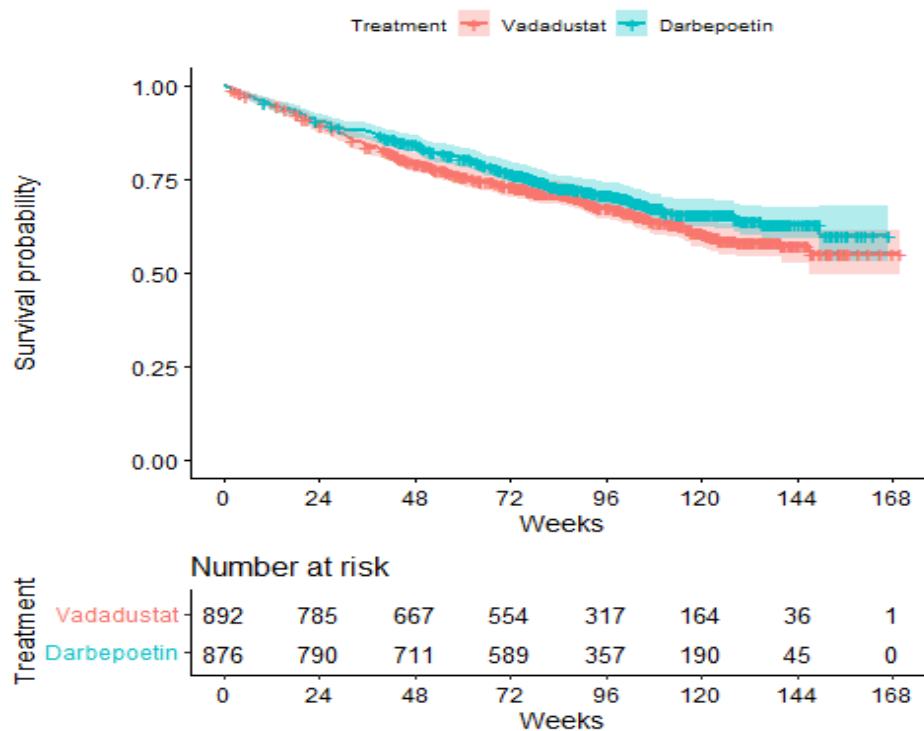
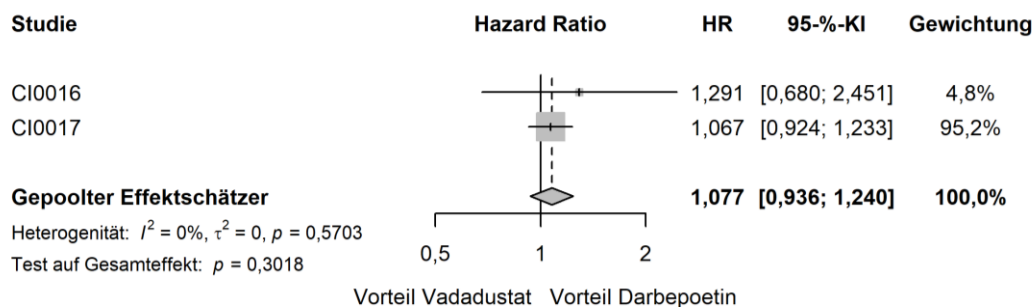


Abbildung 4-122: Kaplan-Meier-Kurve für die „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis“ in der Studie CI-0017 – Subgruppenmerkmal „Ferritin zu Baseline  $< / \geq 754$  ng/ml“

a) Ferritin zu Baseline  $< 754$  ng/ml; b) Ferritin zu Baseline  $\geq 754$  ng/ml.

**Meta-Analyse**

a)



b)

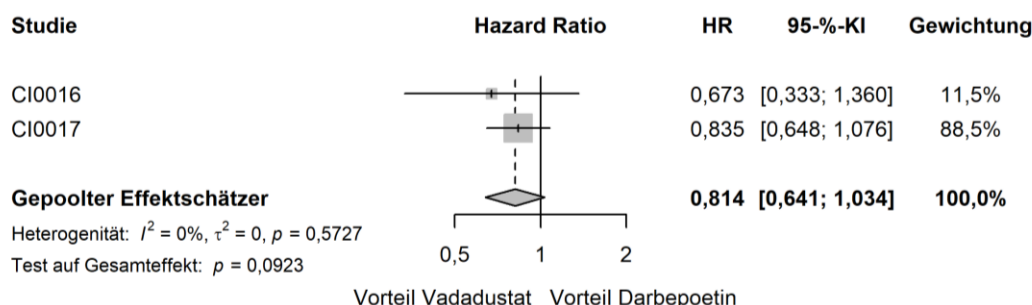


Abbildung 4-123: Forest Plots der Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis“ – Subgruppenmerkmal „Ziel-Hb-Wert“

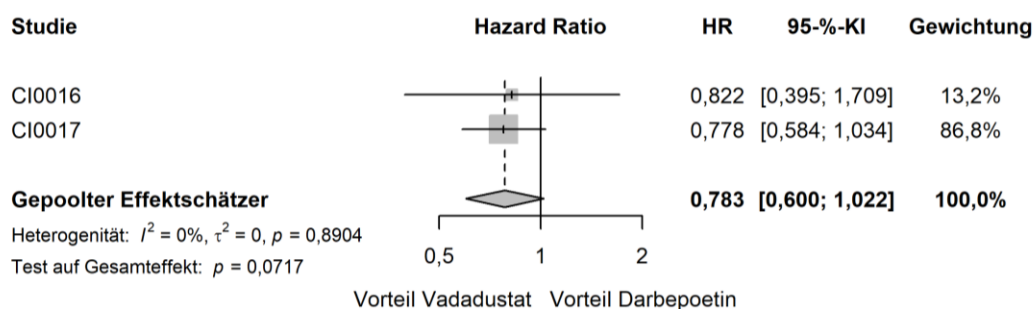
a) Ziel-Hb-Wert: 10,0 – 11,0 g/dl (USA); b) Ziel-Hb-Wert: 10,9 – 12,0 g/dl (EU und Rest der Welt).

Tabelle 4-247: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „Ziel-Hb-Wert“

Meta-Analyse - Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis (Wochen)					
Subgruppe: Ziel-Hb-Wert, Interaktions-p-Wert: 0,0483					
Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	HR [95%-KI]	p-Wert
10,0 – 11,0 g/dl (USA)					
Vadadustat	1180	397 (33,6)	783 (66,4)	1,08 [0,94; 1,24]	0,3018
Darbepoetin	1181	384 (32,5)	797 (67,5)		

<b>Meta-Analyse - Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis (Wochen)</b>					
<b>Subgruppe: Ziel-Hb-Wert, Interaktions-p-Wert: 0,0483</b>					
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>Zensiert (%)</b>	<b>HR [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
10,0 – 12,0 g/dl (EU und Rest der Welt)					
Vadadustat	767	122 (15,9)	645 (84,1)	0,81 [0,64; 1,03]	0,0923
Darbepoetin	774	155 (20,0)	619 (80,0)		
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum Hazard Ratio, Berechnung des Hazard Ratios mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>					
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall					

a)



b)

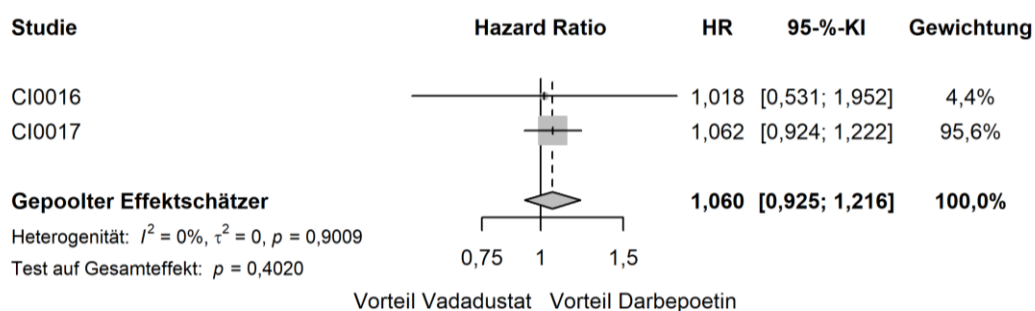


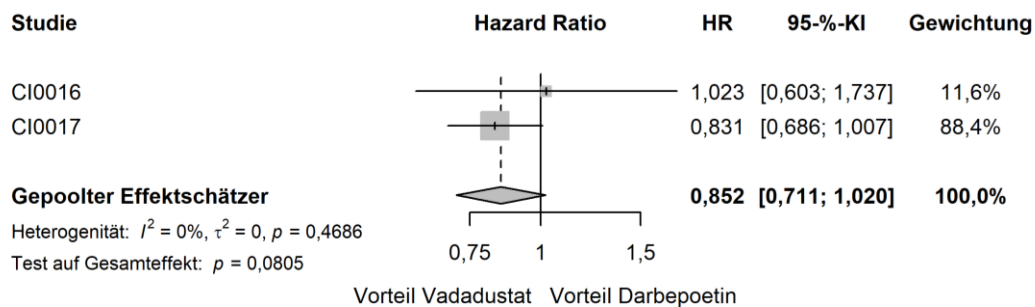
Abbildung 4-124: Forest Plots der Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis“ – Subgruppenmerkmal „Ferritin zu Baseline < / ≥ 418 ng/ml“

a) Ferritin zu Baseline < 418 ng/ml; b) Ferritin zu Baseline ≥ 418 ng/ml.

Tabelle 4-248: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „Ferritin zu Baseline  $< / \geq$  418 ng/ml“

Meta-Analyse - Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis (Wochen)					
Subgruppe: Ferritin zu Baseline $< / \geq$ 418 ng/ml, Interaktions-p-Wert: 0,0472					
Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	HR [95-%-KI]	p-Wert
$<$ dem Median von Ferritin zu Baseline (418 ng/ml)					
Vadadustat	548	101 (18,4)	447 (81,6)	0,78 [0,60; 1,02]	0,0717
Darbepoetin	527	124 (23,5)	403 (76,5)		
$\geq$ dem Median von Ferritin zu Baseline (418 ng/ml)					
Vadadustat	1398	418 (29,9)	980 (70,1)	1,06 [0,92; 1,22]	0,4020
Darbepoetin	1428	415 (29,1)	1013 (70,9)		
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum Hazard Ratio, Berechnung des Hazard Ratios mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>					
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall					

a)



b)

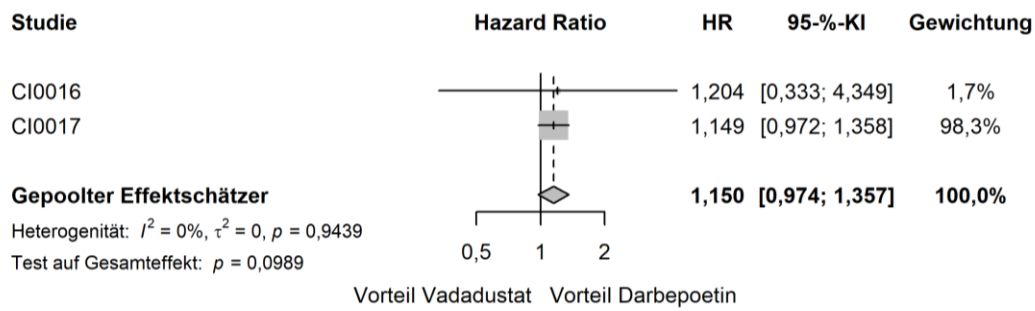


Abbildung 4-125: Forest Plots der Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis“ – Subgruppenmerkmal „Ferritin zu Baseline < / ≥ 754 ng/ml“

a) Ferritin zu Baseline < 754 ng/ml; b) Ferritin zu Baseline ≥ 754 ng/ml.

Tabelle 4-249: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „Ferritin zu Baseline < / ≥ 754 ng/ml“

Meta-Analyse - Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis (Wochen)					
Subgruppe: Ferritin zu Baseline < / ≥ 754 ng/ml, Interaktions-p-Wert: 0,0162					
Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	HR [95%-KI]	p-Wert
< dem Median von Ferritin zu Baseline (754 ng/ml)					
Vadadustat	1033	219 (21,2)	814 (78,8)	0,85 [0,71; 1,02]	0,0805
Darbepoetin	1044	268 (25,7)	776 (74,3)		
≥ dem Median von Ferritin zu Baseline (754 ng/ml)					
Vadadustat	913	300 (32,9)	613 (67,1)	1,15 [0,97; 1,36]	0,0989
Darbepoetin	911	271 (29,8)	640 (70,2)		
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum Hazard Ratio, Berechnung des Hazard Ratios mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>					
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall					

***Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen***

Für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen“ zeigt sich in der Studie CI-0016 ein signifikanter Interaktionsterm für das Subgruppenmerkmal „C reaktives Protein zu Baseline“. Dabei sind die Effektschätzer nicht gleichgerichtet, jedoch zeigt sich in beiden Subgruppen analog zur Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Zudem zeigt sich kein entsprechender signifikanter Interaktionsterm im Rahmen der Studie CI-0017 sowie der Meta-Analyse. Folglich wird nicht von einer Effektmodifikation durch das genannte Subgruppenmerkmal ausgegangen.

In der Meta-Analyse zeigt sich im genannten Endpunkt ein signifikanter Interaktionsterm für das Subgruppenmerkmal „TSAT zu Baseline  $< / \geq 30\%$ “<sup>28</sup>. Die Effektschätzer sind dabei nicht gleichgerichtet. Während in der Subgruppe der Patienten mit einer TSAT zu Baseline  $< 30\%$  analog zur Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied besteht, zeigt sich in der Subgruppe der Patienten mit einer TSAT zu Baseline  $\geq 30\%$  ein statistisch signifikanter Vorteil für Vadadustat. Folglich erscheint eine Effektmodifikation des genannten Endpunktes durch das Subgruppenmerkmal „TSAT zu Baseline  $< / \geq 30\%$ “ möglich, wobei jedoch beachtet werden sollte, dass gemäß der allgemeinen Methoden des IQWiG durch multiples Testen falsch positive Ergebnisse auftreten können [33]. Da die signifikante Interaktion ausschließlich in der meta-analytischen Auswertung, nicht aber in den Ergebnissen der Einzelstudien auftritt, kann die Replizierbarkeit der Ergebnisse nicht bestätigt werden. Somit bleibt insgesamt betrachtet unklar, ob eine Modifikation des Behandlungseffektes vorliegt.

---

<sup>28</sup> TSAT von 30 % entspricht dem Median zu Baseline in der Studie CI-0016.

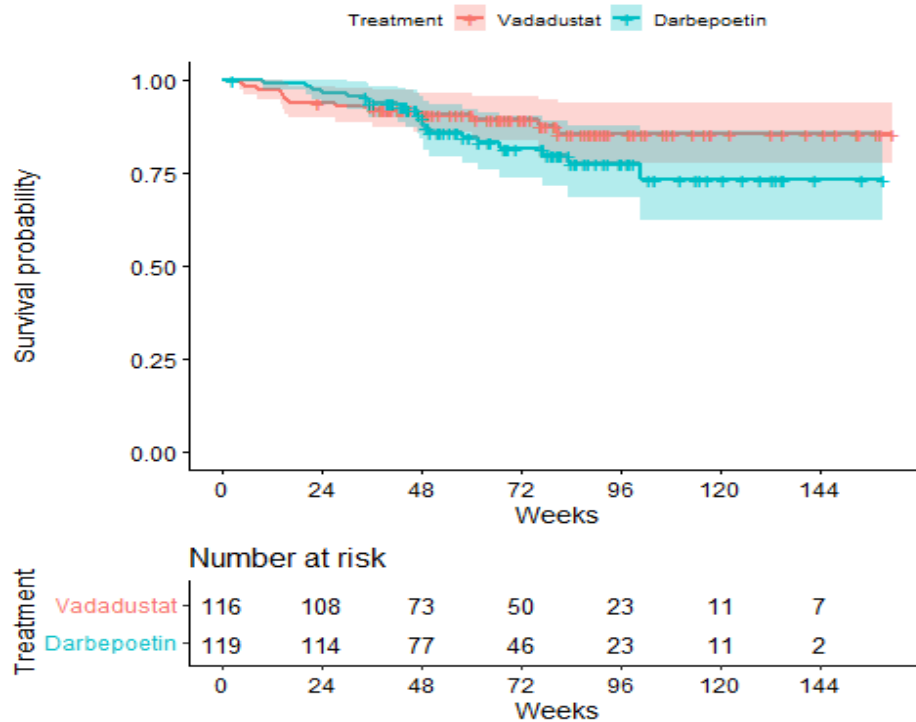
**Studie CI-0016**

Tabelle 4-250: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen“ aus der Studie CI-0016 – Subgruppenmerkmal „C-reaktives Protein zu Baseline  $\leq / > 0,6$  mg/dl“

<b>CI-0016 - Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen (Wochen)</b>						
<b>Subgruppe: C-reaktives Protein zu Baseline <math>\leq / &gt; 0,6</math> mg/dl, Interaktions-p-Wert: 0,0273</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>Zensiert (%)</b>	<b>Median [95%-KI]</b>	<b>HR [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b><math>\leq 0,6</math> mg/dl</b>						
Vadadustat	116	13 (11,2)	103 (88,8)	NA [NA; NA]	0,67 [0,33; 1,37]	0,2563
Darbepoetin	119	20 (16,8)	99 (83,2)	NA [NA; NA]		
<b><math>&gt; 0,6</math> mg/dl</b>						
Vadadustat	60	16 (26,7)	44 (73,3)	NA [NA; NA]	2,30 [1,01; 5,24]	0,0910
Darbepoetin	66	11 (16,7)	55 (83,3)	NA [NA; NA]		
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des Medians mittels Kaplan-Meier-Schätzer, Berechnung der Hazard Ratios mittels Cox-Regression, Berechnung des p-Wertes mittels Log-Rank-Test.</i>						
N: Anzahl an Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht auswertbar						



a)



b)

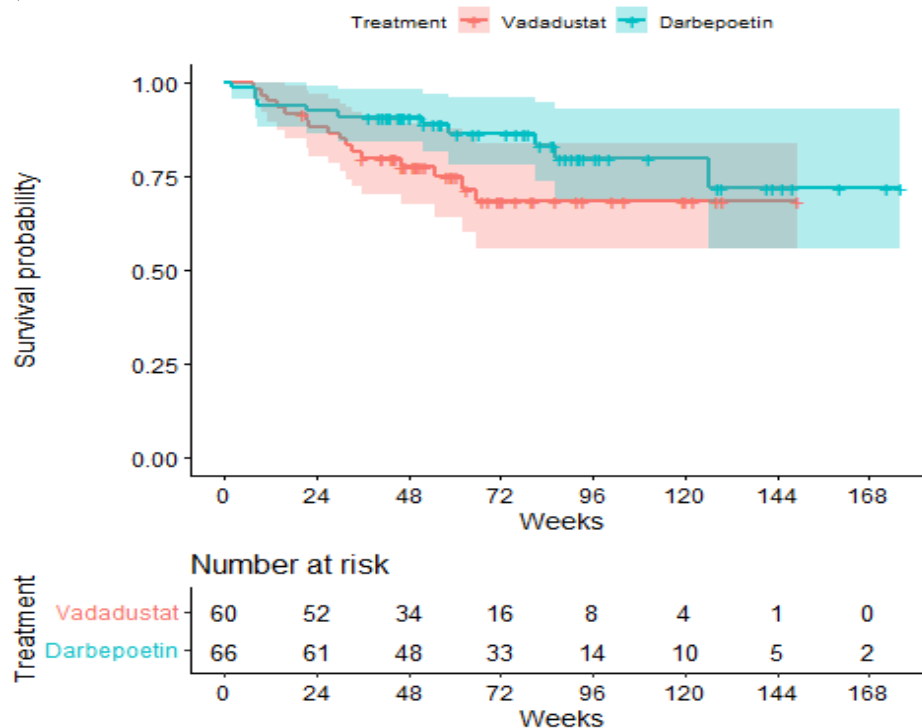
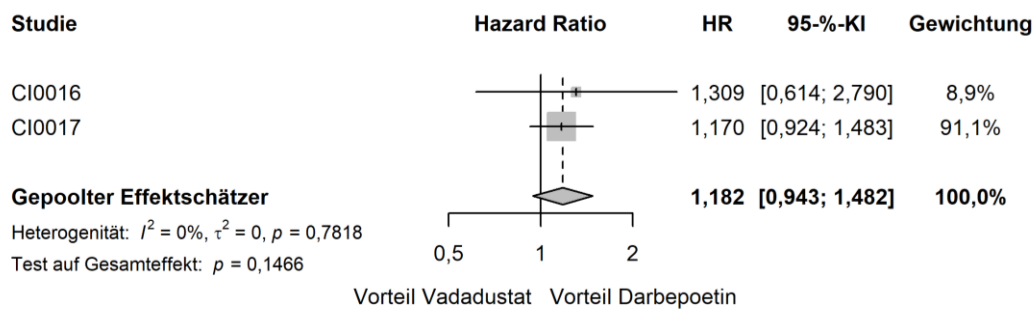


Abbildung 4-126: Kaplan-Meier-Kurve für die „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen“ in der Studie CI-0016 – Subgruppenmerkmal „C-reaktives Protein zu Baseline  $\leq / > 0,6$  mg/dl“

a) C-reaktives Protein zu Baseline  $\leq 0,6$  ng/ml; b) C-reaktives Protein zu Baseline  $> 0,6$  ng/ml.

## Meta-Analyse

a)



b)

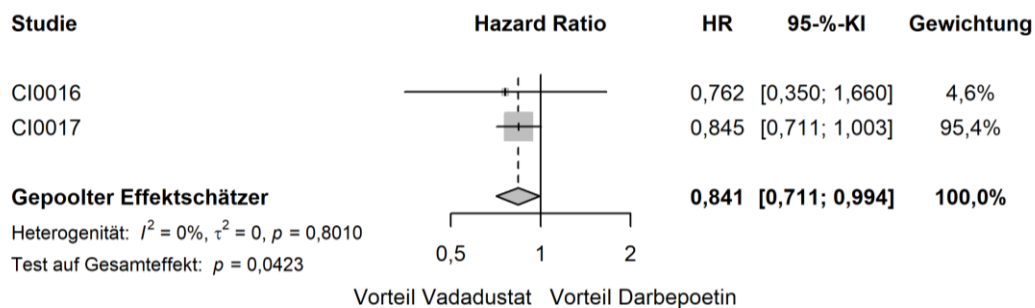


Abbildung 4-127: Forest Plots der Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen“ – Subgruppenmerkmal „TSAT zu Baseline  $</\geq 30\%$ “

a) TSAT zu Baseline  $< 30\%$ ; b) TSAT zu Baseline  $\geq 30\%$ .

Tabelle 4-251: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „TSAT zu Baseline  $</\geq$  30 %“

<b>Meta-Analyse - Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen (Wochen)</b>					
<b>Subgruppe: TSAT zu Baseline <math>&lt;/\geq</math> 30 %, Interaktions-p-Wert: 0,0175</b>					
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>Zensiert (%)</b>	<b>HR [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b>&lt; dem Median der TSAT zu Baseline (30 %)</b>					
Vadadustat	620	166 (26,8)	454 (73,2)	1,18 [0,94; 1,48]	0,1466
Darbepoetin	614	145 (23,6)	469 (76,4)		
<b><math>\geq</math> dem Median der TSAT zu Baseline (30 %)</b>					
Vadadustat	1324	254 (19,2)	1070 (80,8)	0,84 [0,71; 0,99]	<b>0,0423</b>
Darbepoetin	1341	304 (22,7)	1037 (77,3)		
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum Hazard Ratio, Berechnung des Hazard Ratios mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>					
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall					

### ***Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis***

Für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis“ zeigen sich sowohl in der Studie CI-0017 als auch in der Meta-Analyse signifikante Interaktionsterme für die Subgruppenmerkmale „Abstammung“, „Ziel-Hb-Wert“ und „Ferritin zu Baseline  $</\geq$  754 ng/ml<sup>29</sup>“. Dabei sind die Effektschätzer in allen Fällen nicht gleichgerichtet.

Im Hinblick auf das Subgruppenmerkmal „Abstammung“ zeigen sich in der Studie CI-0017 sowie in der Meta-Analyse in den beiden Subgruppen „Andere“ und „Weiß“ analog zur Gesamtpopulation keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede. In der Subgruppe „Schwarz“ besteht hingegen jedoch ein signifikanter Vorteil für Darbepoetin. Infolgedessen erscheint eine Effektmodifikation des genannten Endpunktes durch Subgruppenmerkmale „Abstammung“ möglich. Dennoch gilt es zu beachten, dass gemäß der allgemeinen Methoden

<sup>29</sup> 754 ng/ml Ferritin entsprechen dem Median zu Baseline in der Studie CI-0017.

des IQWiG durch multiples Testen falsch positive Ergebnisse auftreten [33]. Somit bleibt insgesamt betrachtet unklar, ob eine Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Abstammung“ vorliegt.

Beim Subgruppenmerkmal „Ziel-Hb-Wert“ zeigen sich sowohl in der Studie CI-0017 als auch in der Meta-Analyse keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede. Somit wird von keiner Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal „Ziel-Hb-Wert“ ausgegangen.

In Bezug auf das Subgruppenmerkmal „Ferritin zu Baseline  $< / \geq 754$  ng/ml“ zeigt sich in der Studie CI-0017 in der Subgruppe der Patienten mit Ferritin zu Baseline  $< 754$  ng/ml ein signifikanter Vorteil für Vadadustat, in der Subgruppe der Patienten mit Ferritin zu Baseline  $\geq 754$  ng/ml ein signifikanter Vorteil für Darbepoetin. Im Rahmen der Meta-Analyse lagen hingegen in beiden Subgruppen keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede vor. Infolgedessen wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Ferritin zu Baseline  $< / \geq 754$  ng/ml“ ausgegangen.

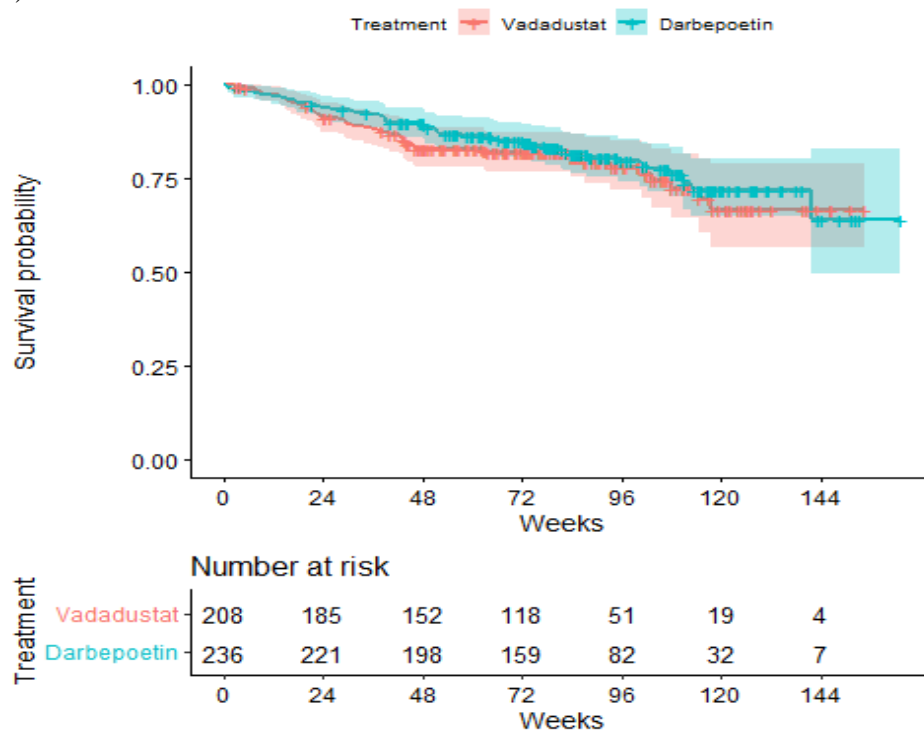
### Studie CI-0017

Tabelle 4-252: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis“ aus der Studie CI-0017 – Subgruppenmerkmal „Abstammung“

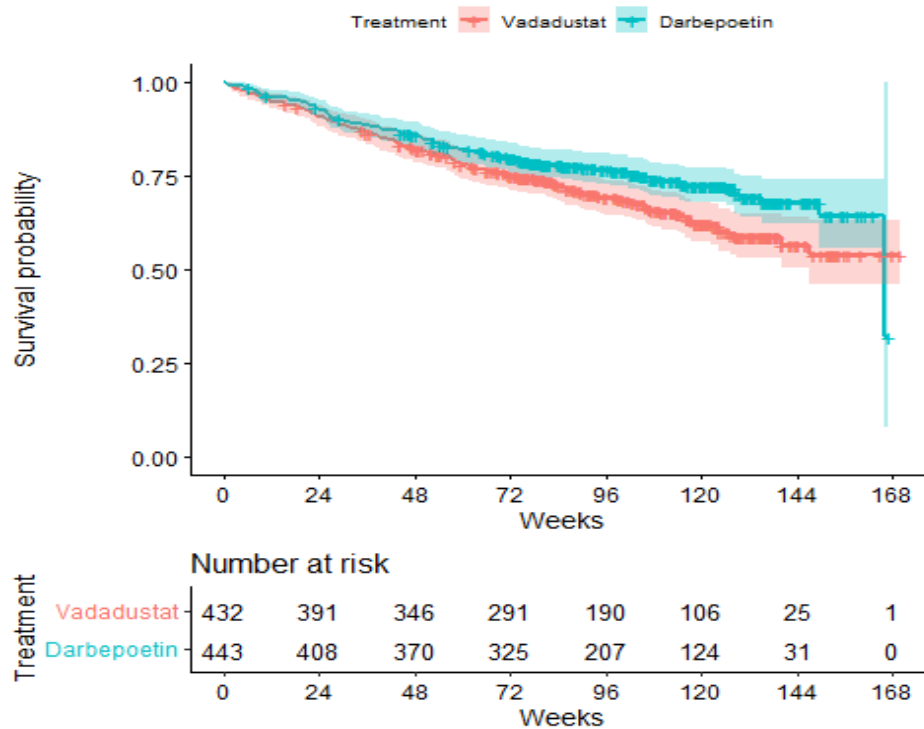
CI-0017 - Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis (Wochen)						
Subgruppe: Abstammung, Interaktions-p-Wert: 0,0054						
Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95%-KI]	HR [95%-KI]	p-Wert
Andere						
Vadadustat	208	44 (21,1)	164 (78,8)	NA [NA; NA]	1,22 [0,81; 1,84]	0,4533
Darbepoetin	236	49 (20,8)	187 (79,2)	NA [141,71; NA]		
Schwarz						
Vadadustat	432	146 (33,8)	286 (66,2)	NA [147,14; NA]	1,37 [1,07; 1,75]	<b>0,0141</b>
Darbepoetin	443	115 (26,0)	328 (74,0)	165,71 [165,71; NA]		

CI-0017 - Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis (Wochen)						
Subgruppe: Abstammung, Interaktions-p-Wert: 0,0054						
Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95-%-KI]	HR [95-%-KI]	p-Wert
Weiß						
Vadadustat	1128	262 (23,2)	866 (76,8)	NA [NA; NA]	0,86 [0,72; 1,01]	0,0576
Darbepoetin	1090	291 (26,7)	799 (73,3)	NA [NA; NA]		
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des Medians mittels Kaplan-Meier-Schätzer, Berechnung der Hazard Ratios mittels Cox-Regression, Berechnung des p-Wertes mittels Log-Rank-Test.</i>						
N: Anzahl an Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht auswertbar						

a)



b)



c)

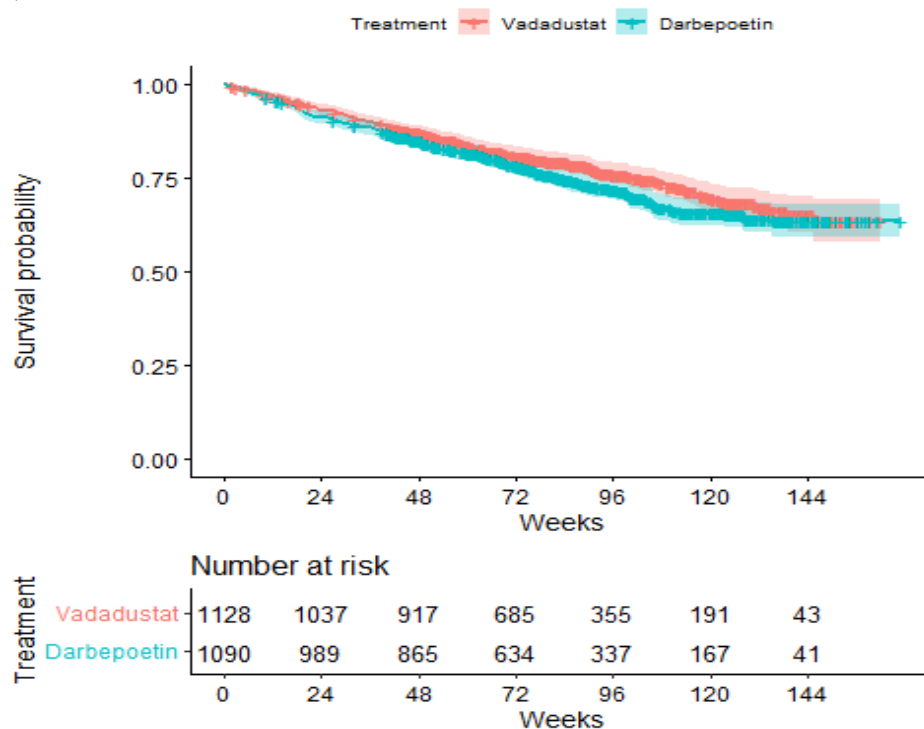


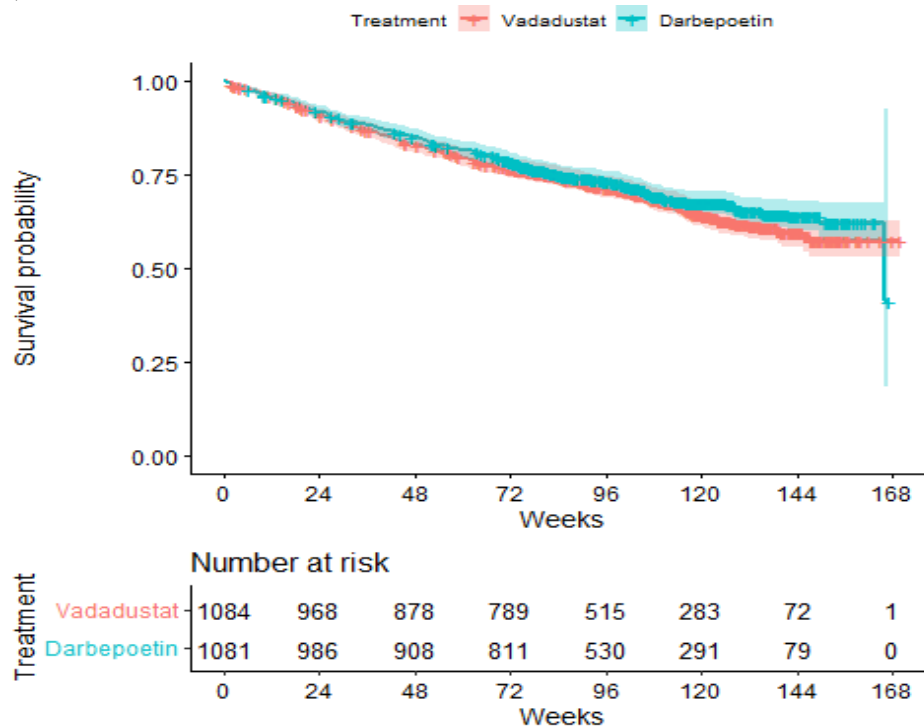
Abbildung 4-128: Kaplan-Meier-Kurve für die „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis“ in der Studie CI-0017 – Subgruppenmerkmal „Abstammung“

a) Andere; b) Schwarz; c) Weiß.

Tabelle 4-253: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis“ aus der Studie CI-0017 – Subgruppenmerkmal „Ziel-Hb-Wert“

<b>CI-0017 - Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis (Wochen)</b>						
<b>Subgruppe: Ziel-Hb-Wert, Interaktions-p-Wert: 0,0411</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>Zensiert (%)</b>	<b>Median [95%-KI]</b>	<b>HR [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
10,0 – 11,0 g/dl (USA)						
Vadadustat	1084	347 (32,0)	737 (68,0)	NA [NA; NA]	1,12 [0,96; 1,30]	0,2286
Darbepoetin	1081	323 (29,9)	758 (70,1)	165,71 [165,71; NA]		
10,0 – 12,0 g/dl (EU und Rest der Welt)						
Vadadustat	684	105 (15,3)	579 (84,7)	NA [NA; NA]	0,82 [0,63; 1,06]	0,0809
Darbepoetin	688	132 (19,2)	556 (80,8)	NA [NA; NA]		
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des Medians mittels Kaplan-Meier-Schätzer, Berechnung der Hazard Ratios mittels Cox-Regression, Berechnung des p-Wertes mittels Log-Rank-Test.</i>						
N: Anzahl an Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht auswertbar						

a)



b)

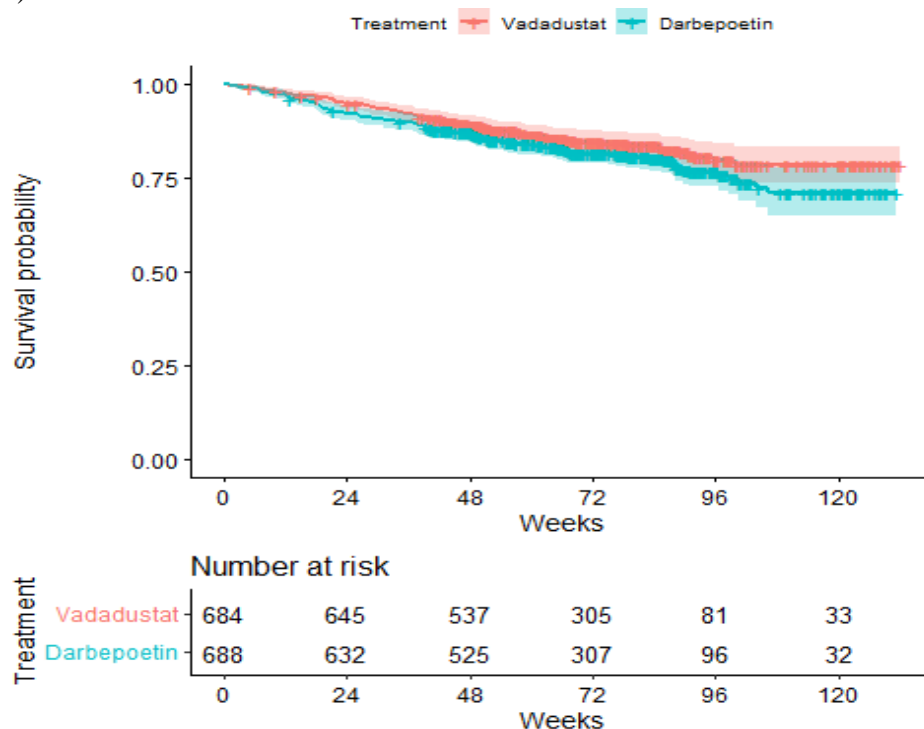


Abbildung 4-129: Kaplan-Meier-Kurve für die „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis“ in der Studie CI-0017 – Subgruppenmerkmal „Ziel-Hb-Wert“

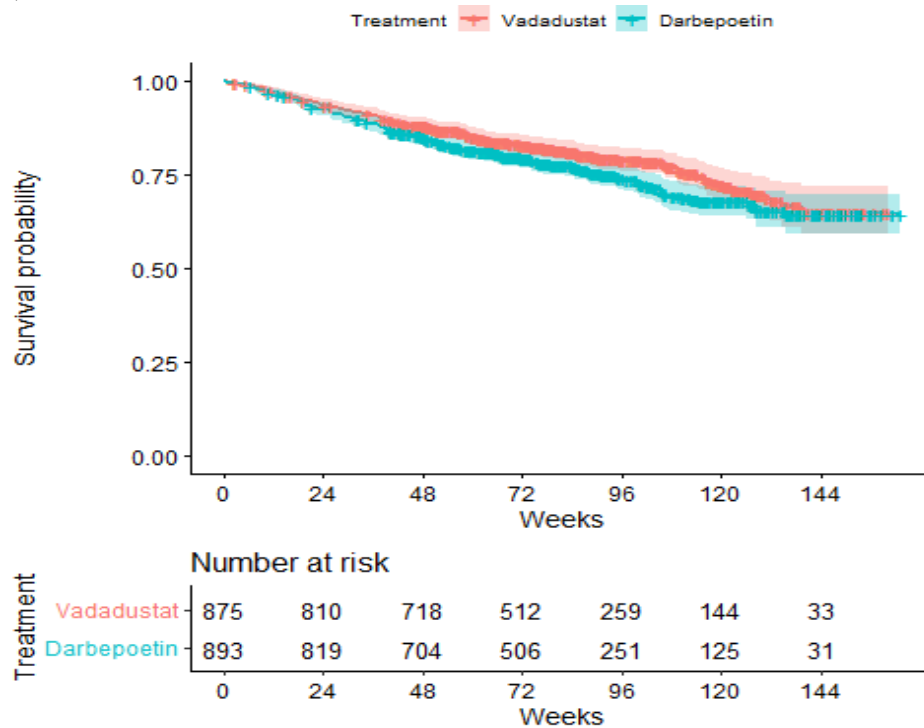
a) Ziel-Hb-Wert: 10,0 – 11,0 g/dl (USA); b) Ziel-Hb-Wert: 10,0 – 12,0 g/dl (EU und Rest der Welt).



Tabelle 4-254: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis“ aus der Studie CI-0017 – Subgruppenmerkmal „Ferritin zu Baseline  $</\geq 754$  ng/ml“

CI-0017 - Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis (Wochen)						
Subgruppe: Ferritin zu Baseline $</\geq 754$ ng/ml, Interaktions-p-Wert: 0,0241						
Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95.-%-KI]	HR [95.-%-KI]	p-Wert
< dem Median von Ferritin zu Baseline (754 ng/ml)						
Vadadustat	875	182 (20,8)	693 (79,2)	NA [NA; NA]	0,87 [0,71; 1,06]	<b>0,0456</b>
Darbepoetin	893	221 (24,8)	672 (75,2)	NA [NA; NA]		
$\geq$ dem Median von Ferritin zu Baseline (754 ng/ml)						
Vadadustat	892	270 (30,3)	622 (69,7)	NA [NA; NA]	1,18 [0,99; 1,40]	<b>0,0486</b>
Darbepoetin	876	234 (26,7)	642 (73,3)	165,71 [165,71; NA]		
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des Medians mittels Kaplan-Meier-Schätzer, Berechnung der Hazard Ratios mittels Cox-Regression, Berechnung des p-Wertes mittels Log-Rank-Test</i>						
N: Anzahl an Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht auswertbar						

a)



b)

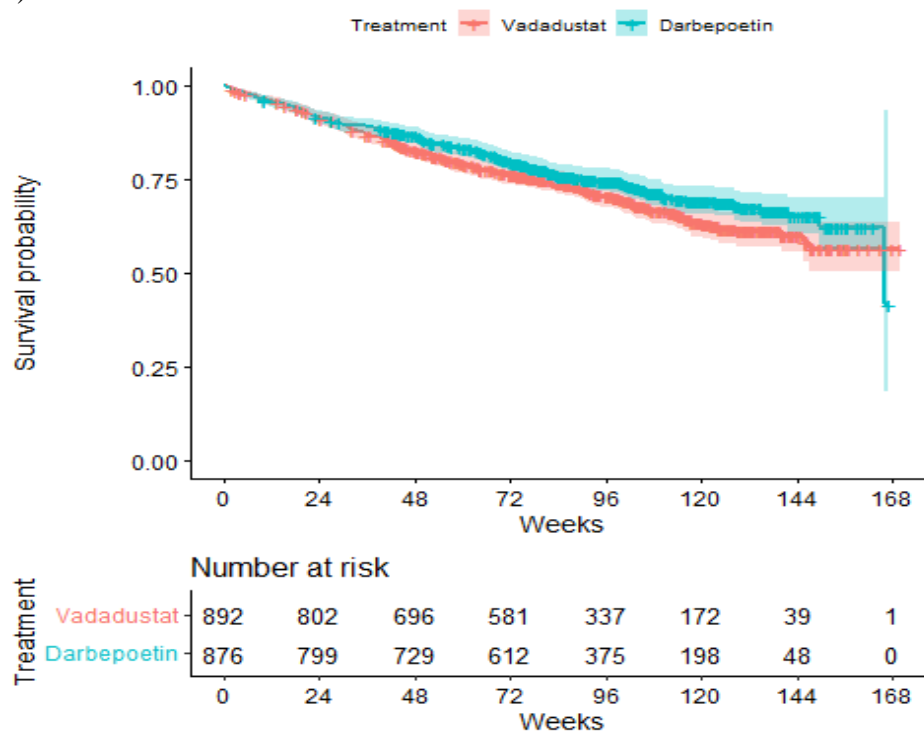
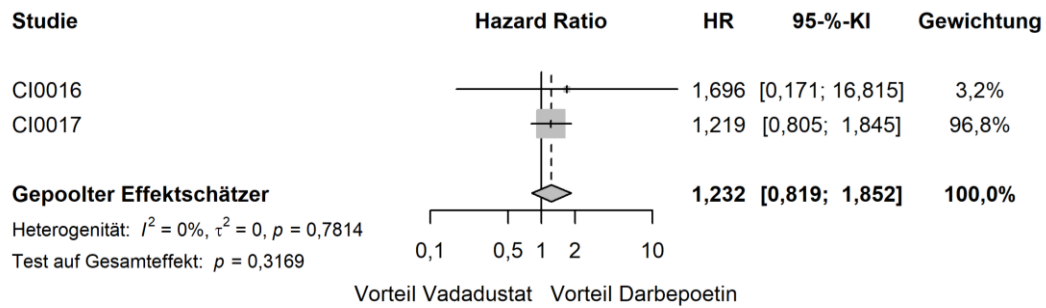


Abbildung 4-130: Kaplan-Meier-Kurve für die „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis“ in der Studie CI-0017 – Subgruppenmerkmal „Ferritin zu Baseline < / ≥ 754 ng/ml“

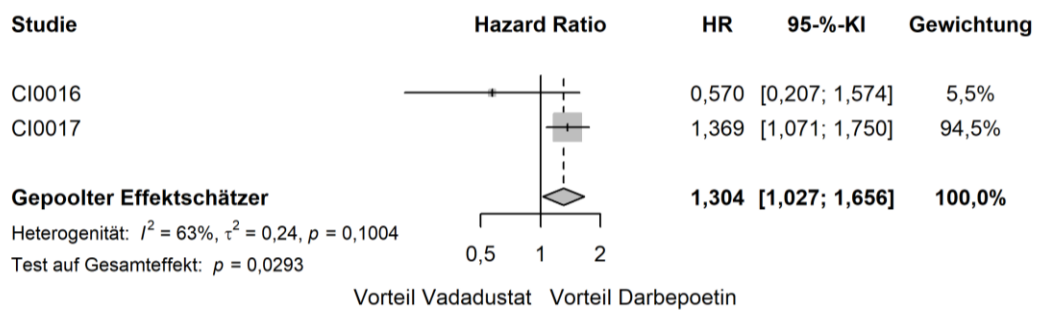
a) Ferritin zu Baseline < 754 ng/ml; b) Ferritin zu Baseline ≥ 754 ng/ml.

**Meta-Analyse**

a)



b)



c)

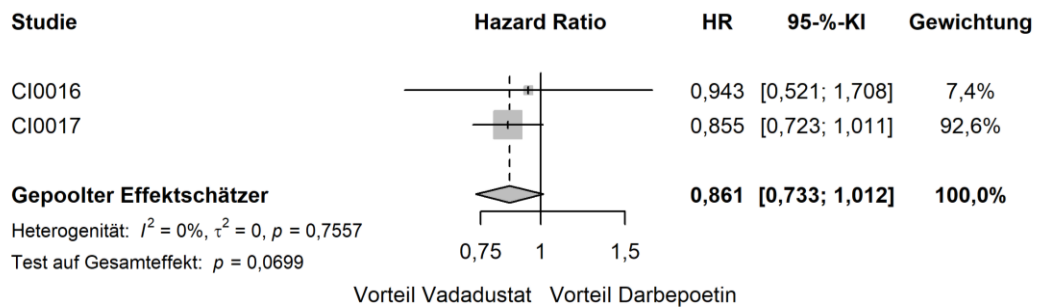


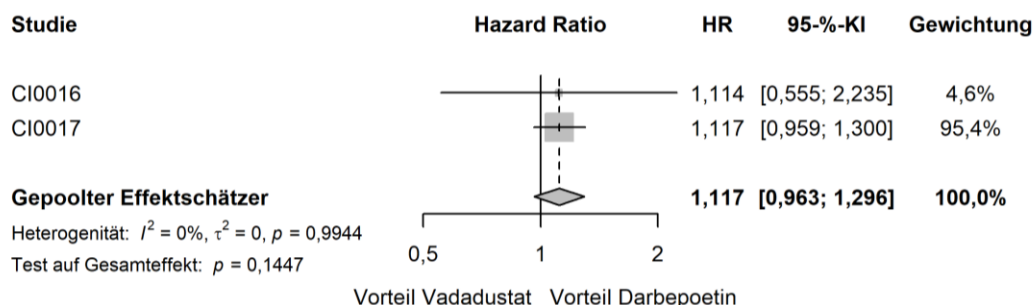
Abbildung 4-131: Forest Plots der Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis“ – Subgruppenmerkmal „Abstammung“

a) Andere; b) Schwarz; c) Weiß.

Tabelle 4-255: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „Abstammung“

Meta-Analyse - Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis (Wochen)					
Subgruppe: Abstammung, Interaktions-p-Wert: 0,0109					
Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	HR [95%-KI]	p-Wert
Andere					
Vadadustat	222	47 (21,2)	175 (78,8)	1,23 [0,82; 1,85]	0,3169
Darbepoetin	246	50 (20,3)	196 (79,7)		
Schwarz					
Vadadustat	470	152 (32,3)	318 (67,7)	1,30 [1,03; 1,66]	<b>0,0293</b>
Darbepoetin	478	125 (26,2)	353 (73,8)		
Weiß					
Vadadustat	1255	282 (22,5)	973 (77,5)	0,86 [0,73; 1,01]	0,0699
Darbepoetin	1231	315 (25,6)	916 (74,4)		
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum Hazard Ratio, Berechnung des Hazard Ratios mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>					
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall					

a)



b)

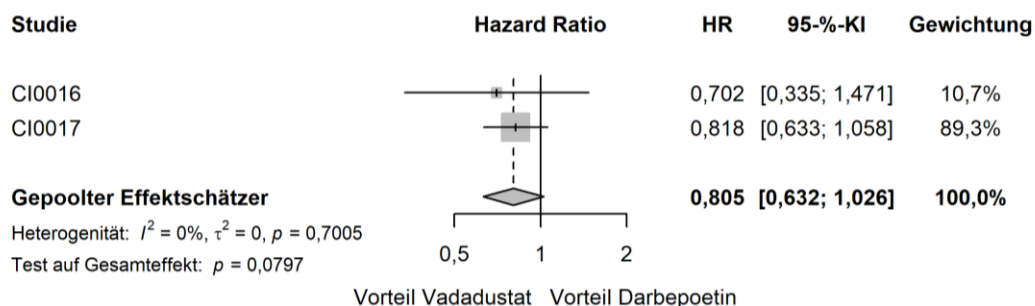


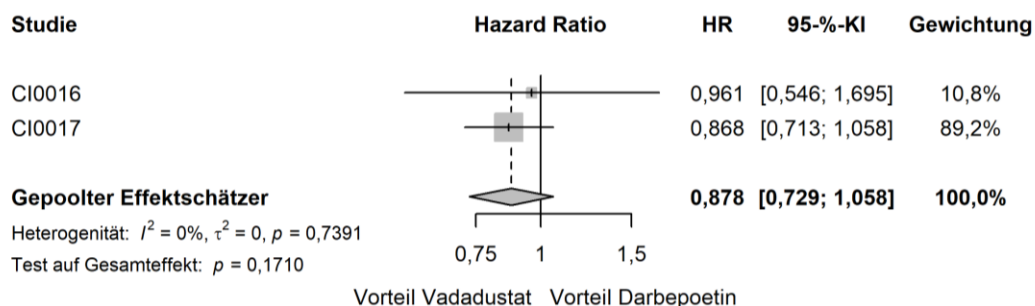
Abbildung 4-132: Forest Plots der Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis“ – Subgruppenmerkmal „Ziel-Hb-Wert“

a) Ziel-Hb-Wert: 10,0 – 11,0 g/dl (USA); b) Ziel-Hb-Wert: 10,0 – 12,0 g/dl (EU und Rest der Welt).

Tabelle 4-256: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „Ziel-Hb-Wert“

Meta-Analyse - Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis (Wochen)					
Subgruppe: Ziel-Hb-Wert, Interaktions-p-Wert: 0,0241					
Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	HR [95%-KI]	p-Wert
10,0 – 11,0 g/dl (USA)					
Vadadustat	1180	363 (30,8)	817 (69,2)	1,12 [0,96; 1,30]	0,1447
Darbepoetin	1181	339 (28,7)	842 (71,3)		
10,0 – 12,0 g/dl (EU und Rest der Welt)					
Vadadustat	767	118 (15,4)	649 (84,6)	0,80 [0,63; 1,03]	0,0797
Darbepoetin	774	151 (19,5)	623 (80,5)		
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum Hazard Ratio, Berechnung des Hazard Ratios mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>					
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall					

a)



b)

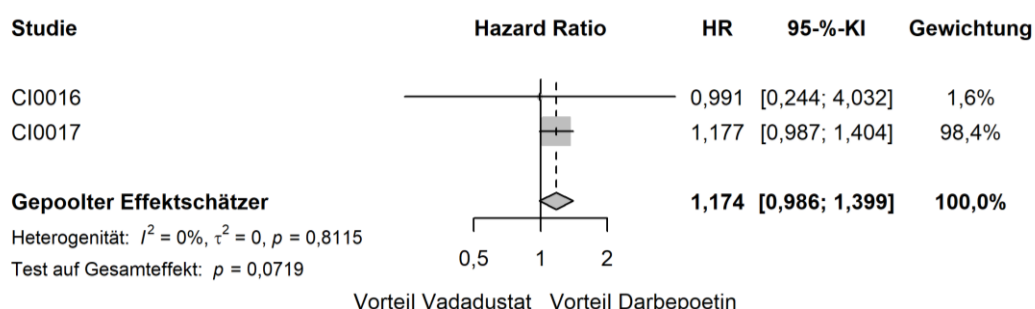


Abbildung 4-133: Forest Plots der Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis“ – Subgruppenmerkmal „Ferritin zu Baseline < / ≥ 754 ng/ml“

a) Ferritin zu Baseline < 754 ng/ml; b) Ferritin zu Baseline ≥ 754 ng/ml.

Tabelle 4-257: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „Ferritin zu Baseline < / ≥ 754 ng/ml“

Meta-Analyse - Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis (Wochen)					
Subgruppe: Ferritin zu Baseline < / ≥ 754 ng/ml, Interaktions-p-Wert: 0,0258					
Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	HR [95%-KI]	p-Wert
< dem Median von Ferritin zu Baseline (754 ng/ml)					
Vadadustat	1033	207 (20,0)	826 (80,0)	0,88 [0,73; 1,06]	0,1710
Darbepoetin	1044	247 (23,7)	797 (76,3)		

<b>Meta-Analyse - Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis (Wochen)</b>					
<b>Subgruppe: Ferritin zu Baseline <math>\leq / \geq 754</math> ng/ml, Interaktions-p-Wert: 0,0258</b>					
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>Zensiert (%)</b>	<b>HR [95-%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
$\geq$ dem Median von Ferritin zu Baseline (754 ng/ml)					
Vadadustat	913	274 (30,0)	639 (70,0)	1,17 [0,99; 1,40]	0,0719
Darbepoetin	911	243 (26,7)	668 (73,3)		
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum Hazard Ratio, Berechnung des Hazard Ratios mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>					
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall					

### ***Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen***

Für das Subgruppenmerkmal „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen“ zeigt sich in der Studie CI-0016 ein signifikanter Interaktionsterm für das Subgruppenmerkmal „C-reaktives Protein zu Baseline  $\leq / > 0,6$  mg/dl“. Die Effektschätzer sind dabei nicht gleichgerichtet. Jedoch zeigt sich in beiden Subgruppen analog zur Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Somit wird nicht von einer Effektmodifikation des genannten Endpunktes durch das Subgruppenmerkmal „C-reaktives Protein zu Baseline  $\leq / > 0,6$  mg/dl“ ausgegangen.

In der Studie CI-0017 zeigt sich für den genannten Endpunkt ein signifikanter Interaktionsterm für das Subgruppenmerkmal „Abstammung“. Dabei sind die Effektschätzer nicht gleichgerichtet. Während sich in den Subgruppen „Andere“ und „Schwarz“ analog zur Gesamtpopulation keine signifikanten Behandlungseffekte zeigen, besteht in der Subgruppe „Weiß“ ein signifikanter Vorteil für Vadadustat. Dieser Effekte konnte jedoch nicht im Rahmen der Meta-Analyse nachgewiesen werden. Somit wird von keiner Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Abstammung“ ausgegangen.

Im Rahmen der Meta-Analyse zeigt sich im genannten Endpunkt ein signifikanter Interaktionsterm für das Subgruppenmerkmal „TSAT zu Baseline  $\leq / \geq 30$  %<sup>30</sup>“. Dabei sind die Effektschätzer in den beiden Subgruppen nicht gleichgerichtet. Während sich in der Subgruppe der Patienten mit einer TSAT zu Baseline  $< 30$  % analog zur Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zeigt, besteht in der Subgruppe der Patienten mit einer TSAT zu Baseline  $\geq 30$  % ein signifikanter Vorteil für Vadadustat. Infolgedessen kann eine

<sup>30</sup> TSAT von 30 % entspricht dem Median zu Baseline in der Studie CI-0016.

Effektmodifikation des genannten Endpunktes durch das Subgruppenmerkmal „TSAT zu Baseline  $</\geq 30\%$ “ nicht ausgeschlossen werden. Dabei gilt es jedoch zu beachten, dass gemäß der allgemeinen Methoden des IQWiG durch multiples Testen falsch positive Ergebnisse auftreten können [33]. Da die signifikante Interaktion ausschließlich in der meta-analytischen Auswertung, nicht aber in den Ergebnissen der Einzelstudien auftritt, kann die Replizierbarkeit der Ergebnisse nicht bestätigt werden. Somit bleibt insgesamt betrachtet unklar, ob eine Modifikation des Behandlungseffektes vorliegt.

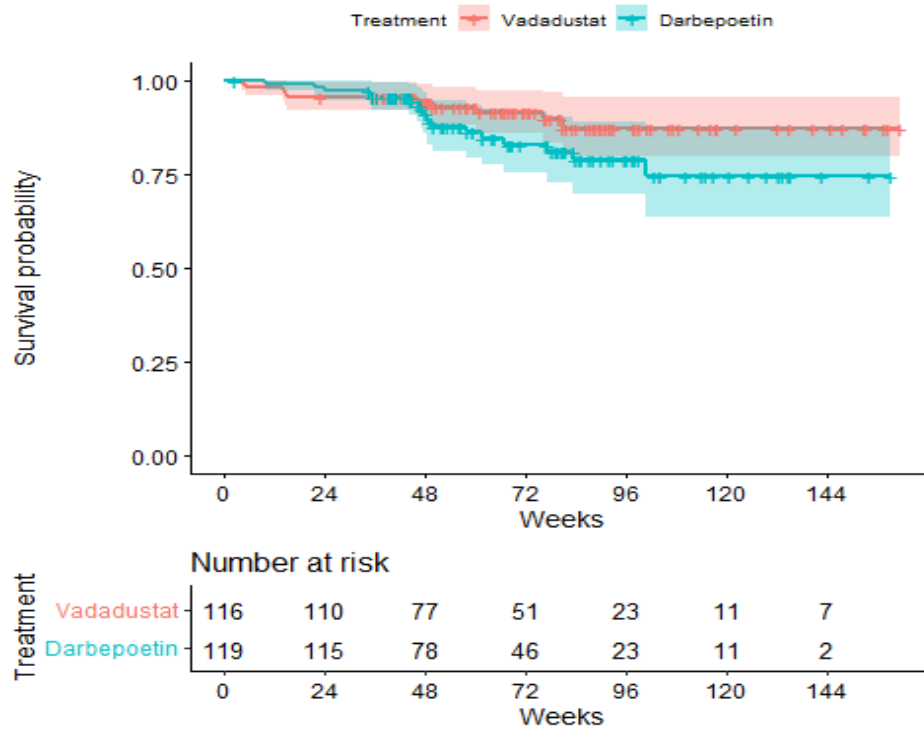
## Studie CI-0016

Tabelle 4-258: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen“ aus der Studie CI-0016 – Subgruppenmerkmal „C-reaktives Protein zu Baseline  $\leq / > 0,6$  mg/dl“

<b>CI-0016 - Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen (Wochen)</b>						
<b>Subgruppe: C-reaktives Protein zu Baseline <math>\leq / &gt; 0,6</math> mg/dl, Interaktions-p-Wert: 0,0377</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>Zensiert (%)</b>	<b>Median [95%-KI]</b>	<b>HR [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b><math>\leq 0,6</math> mg/dl</b>						
Vadadustat	116	10 (8,6)	106 (91,4)	NA [NA; NA]	0,51 [0,23; 1,14]	0,1363
Darbepoetin	119	18 (15,1)	101 (84,9)	NA [NA; NA]		
<b><math>&gt; 0,6</math> mg/dl</b>						
Vadadustat	60	12 (20,0)	48 (80,0)	NA [NA; NA]	1,90 [0,74; 4,85]	0,2759
Darbepoetin	66	9 (13,6)	57 (86,4)	NA [NA; NA]		
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des Medians mittels Kaplan-Meier-Schätzer, Berechnung der Hazard Ratios mittels Cox-Regression, Berechnung des p-Wertes mittels Log-Rank-Test</i>						
N: Anzahl an Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht auswertbar						



a)



b)

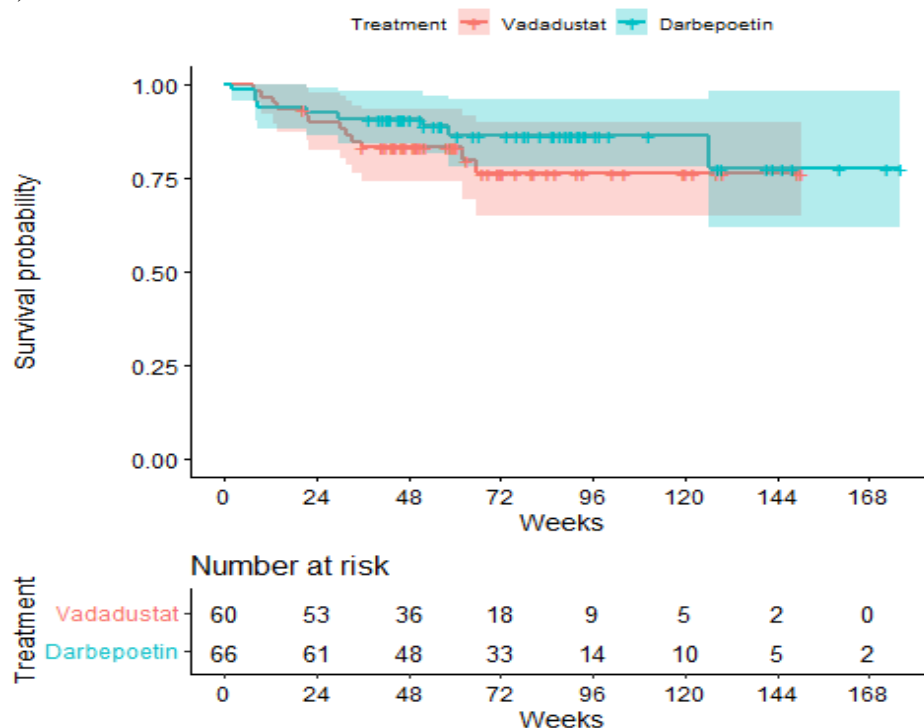


Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Kurve für die „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen“ in der Studie CI-0016 – Subgruppenmerkmal „C-reaktives Protein zu Baseline  $\leq / > 0,6$  mg/dl“

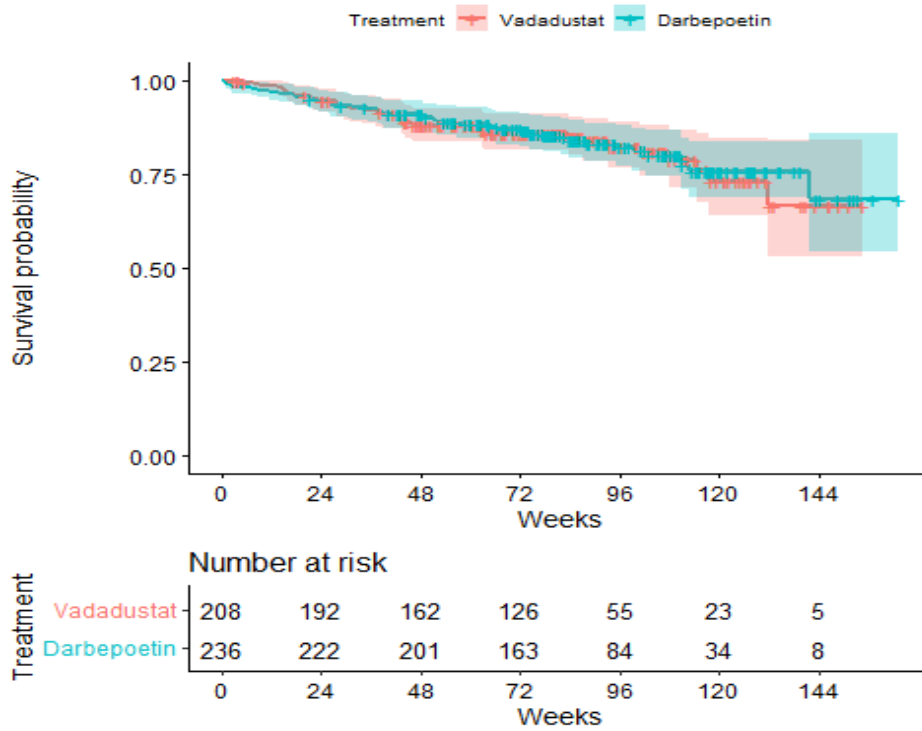
a) C-reaktives Protein  $\leq 0,6$  ng/ml; b) C-reaktives Protein  $> 0,6$  ng/ml.

**Studie CI-0017**

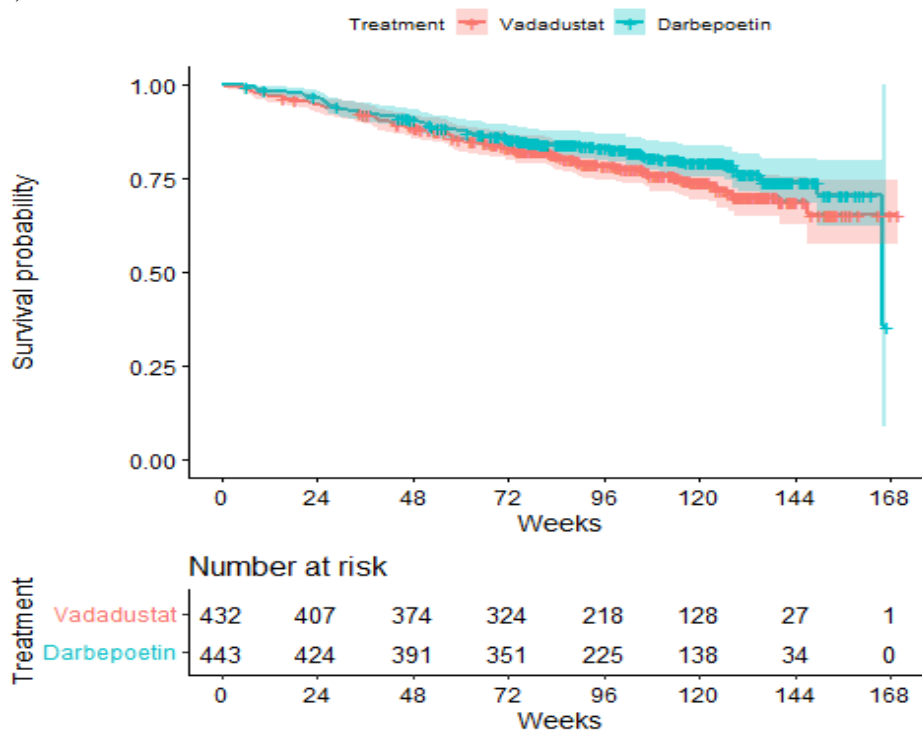
Tabelle 4-259: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen“ aus der Studie CI-0017 – Subgruppenmerkmal „Abstammung“

<b>CI-0017 - Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen (Wochen)</b>						
<b>Subgruppe: Abstammung, Interaktions-p-Wert: 0,0438</b>						
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>Zensiert (%)</b>	<b>Median [95%-KI]</b>	<b>HR [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Andere</b>						
Vadadustat	208	35 (16,8)	173 (83,2)	NA [NA; NA]	1,07 [0,68; 1,70]	0,8262
Darbepoetin	236	42 (17,8)	194 (82,2)	NA [NA; NA]		
<b>Schwarz</b>						
Vadadustat	432	103 (23,8)	329 (76,2)	NA [NA; NA]	1,26 [0,95; 1,69]	0,1378
Darbepoetin	443	87 (19,6)	356 (80,4)	165,71 [165,71; NA]		
<b>Weiß</b>						
Vadadustat	1128	212 (18,8)	916 (81,2)	NA [NA; NA]	0,83 [0,69; 0,99]	<b>0,0437</b>
Darbepoetin	1090	241 (22,1)	849 (77,9)	NA [NA; NA]		
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des Medians mittels Kaplan-Meier-Schätzer, Berechnung der Hazard Ratios mittels Cox-Regression, Berechnung des p-Wertes mittels Log-Rank-Test</i>						
N: Anzahl an Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht auswertbar						

a)



b)



c)

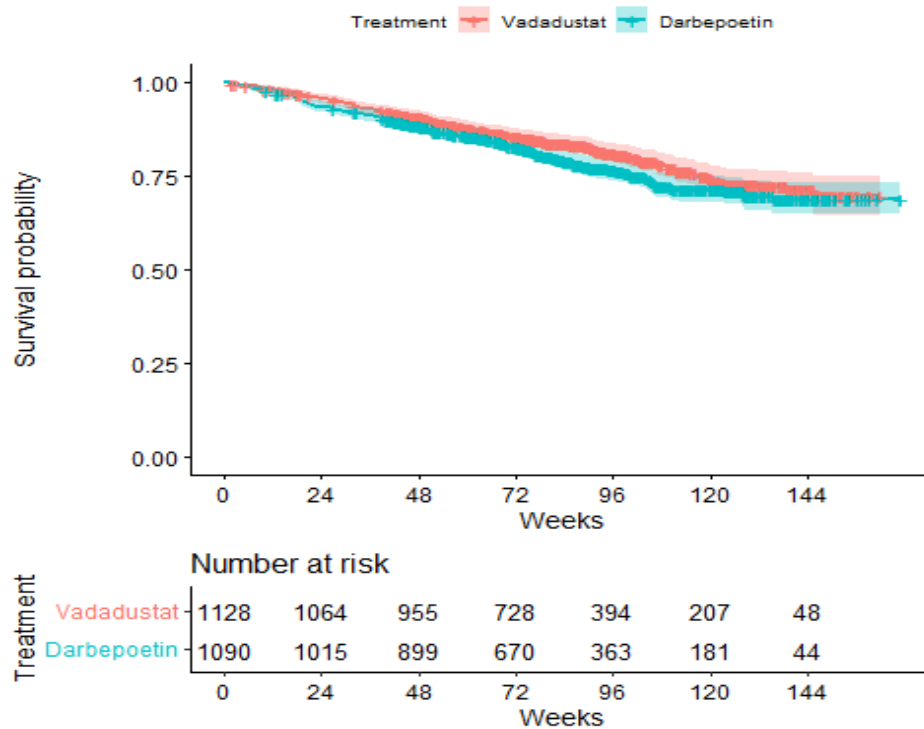
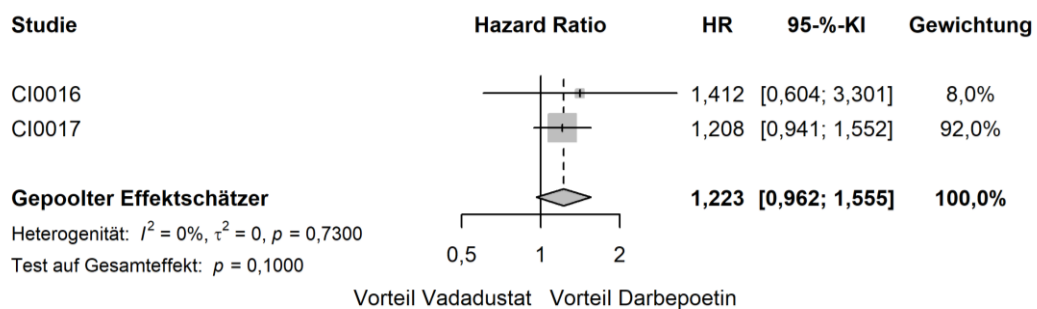


Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Kurve für die „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen“ in der Studie CI-0017 – Subgruppenmerkmal „Abstammung“

a) Andere; b) Schwarz; c) Weiß.

### Meta-Analyse

a)



b)

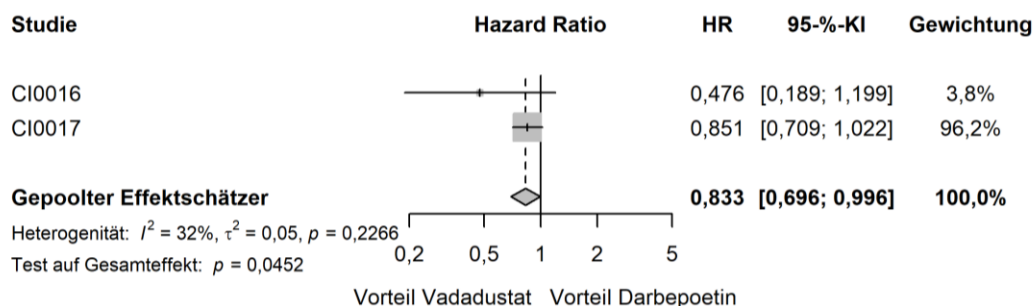


Abbildung 4-136: Forest Plots der Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen“ – Subgruppenmerkmal „TSAT zu Baseline < / ≥ 30 %“

a) TSAT zu Baseline < 30 %; b) TSAT zu Baseline ≥ 30 %.

Tabelle 4-260: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „TSAT zu Baseline < / ≥ 30 %“

Meta-Analyse - Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen (Wochen)					
Subgruppe: TSAT zu Baseline < / ≥ 30 %, Interaktions-p-Wert: 0,0119					
Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	HR [95%-KI]	p-Wert
< dem Median der TSAT zu Baseline (30 %)					
Vadadustat	620	149 (24,0)	471 (76,0)	1,22 [0,96; 1,56]	0,1000
Darbepoetin	614	128 (20,9)	486 (79,2)		
≥ dem Median der TSAT zu Baseline (30 %)					
Vadadustat	1324	223 (16,8)	1101 (83,2)	0,83 [0,70; 1,00]	<b>0,0452</b>
Darbepoetin	1341	269 (20,1)	1072 (79,9)		
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum Hazard Ratio, Berechnung des Hazard Ratios mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>					
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall					

#### 4.3.1.3.2.3.6.4 Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Myokardinfarkt

Für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Myokardinfarkt“ zeigen sich in der Studie CI-0017 sowie in der Meta-Analyse signifikante Interaktionsterme für das Subgruppenmerkmal „Abstammung“. Die Effektschätzer sind in beiden Fällen nicht gleichgerichtet. Sowohl in der Studie CI-0017 als auch in der Meta-Analyse zeigt sich kein signifikanter Behandlungsunterschied für die Subgruppe „Andere“, jedoch ein signifikanter Vorteil für Darbepoetin in der Subgruppe „Schwarz“. Für die Subgruppe „Weiß“ besteht zwar ein signifikanter Vorteil für Vadadustat in der Studie CI-0017. Dieser wird jedoch im Rahmen der Meta-Analyse nicht bestätigt. Eine Effektmodifikation des genannten Endpunktes durch das Subgruppenmerkmal „Abstammung“ wird als möglich erachtet. Dennoch sollte berücksichtigt werden, dass gemäß der allgemeinen Methoden des IQWiG durch multiples Testen falsch positive Ergebnisse auftreten können [33]. Somit bleibt insgesamt betrachtet unklar, ob eine Modifikation des Behandlungseffektes vorliegt.

#### Studie CI-0017

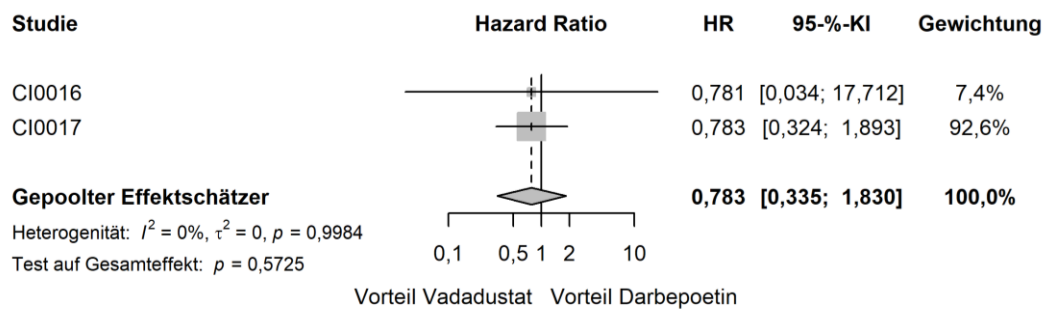
Tabelle 4-261: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Myokardinfarkt“ aus der Studie CI-0017 – Subgruppenmerkmal „Abstammung“

CI-0017 - Zeit bis zum ersten, nicht-tödlicher Myokardinfarkt (Wochen)							
Subgruppe: Abstammung, Interaktions-p-Wert: 0,0067							
Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	CIF W52 [95-%-KI]	CIF W104 [95-%-KI]	CIF W156 [95-%-KI]	HR [95-%-KI] p-Wert
Andere							
Vadadustat	208	8 (3,8)	200 (96,2)	0,02 [0,01; 0,05]	0,05 [0,02; 0,11]	NA [NA; NA]	0,78 [0,32; 1,89] 0,7089
Darbepoetin	236	12 (5,1)	224 (94,9)	0,03 [0,02; 0,06]	0,07 [0,03; 0,11]	0,07 [0,03; 0,11]	
Schwarz							
Vadadustat	432	26 (6,0)	406 (94,0)	0,02 [0,01; 0,04]	0,06 [0,04; 0,08]	0,12 [0,06; 0,20]	2,52 [1,23; 5,17] <b>0,0098</b>
Darbepoetin	443	11 (2,5)	432 (97,5)	0,01 [0,01; 0,03]	0,02 [0,01; 0,04]	0,04 [0,02; 0,08]	
Weiß							
Vadadustat	1128	43 (3,8)	1085 (96,2)	0,02 [0,01; 0,03]	0,04 [0,03; 0,06]	0,06 [0,04; 0,09]	0,68 [0,46; 1,00] <b>0,0368</b>
Darbepoetin	1090	62 (5,7)	1028 (94,3)	0,04 [0,03; 0,05]	0,06 [0,05; 0,08]	0,08 [0,06; 0,11]	

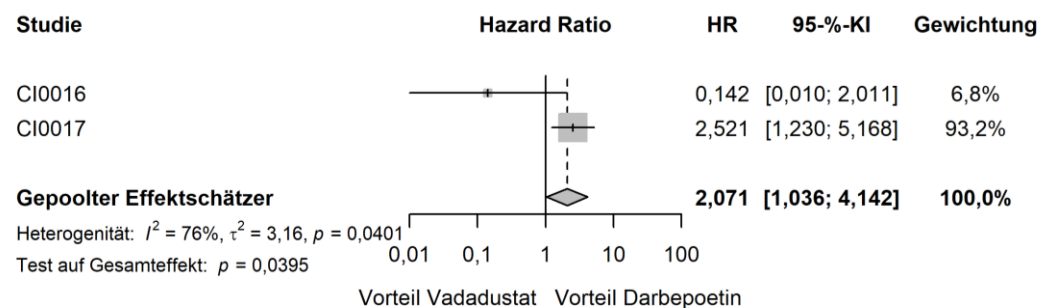
CI-0017 - Zeit bis zum ersten, nicht-tödlicher Myokardinfarkt (Wochen)							
Subgruppe: Abstammung, Interaktions-p-Wert: 0,0067							
Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	CIF W52 [95%-KI]	CIF W104 [95%-KI]	CIF W156 [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Wertes mittels Gray-Test für konkurrierende Risiken, Berechnung der Hazard Ratios mittels Proportional-Subdistribution-Hazard-Regressionsmodell, Kumulative Inzidenzfunktionen (CIF) stellen die Wahrscheinlichkeit des Auftretens des Endpunktes in Konkurrenz zu "Tod" für die entsprechende Woche (W) dar.</i>							
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; CIF: Kumulative Inzidenzfunktion; HR: Hazard Ratio; W: Woche; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht auswertbar							

### Meta-Analyse

a)



b)



c)

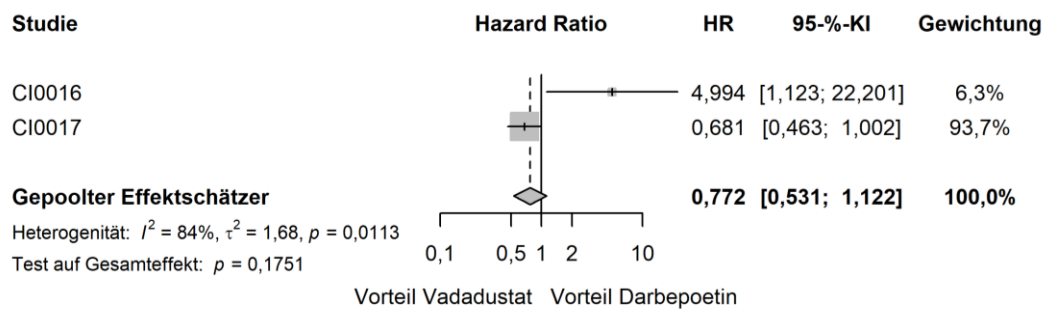


Abbildung 4-137: Forest Plots der Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Myokardinfarkt“ – Subgruppenmerkmal „Abstammung“

a) Andere; b) Schwarz; c) Weiß.

Tabelle 4-262: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Myokardinfarkt“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „Abstammung“

Zeit bis zum ersten, nicht-tödlicher Myokardinfarkt (Wochen)					
Subgruppe: Abstammung, Interaktions-p-Wert: 0,0443					
Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	HR [95%-KI]	p-Wert
Andere					
Vadadustat	222	9 (4,1)	213 (96,0)	0,78 [0,34; 1,83]	0,5725
Darbepoetin	246	12 (4,9)	234 (95,1)		
Schwarz					
Vadadustat	470	27 (5,7)	443 (94,3)	2,07 [1,04; 4,14]	<b>0,0395</b>
Darbepoetin	478	13 (2,7)	465 (97,3)		
Weiß					
Vadadustat	1255	46 (3,7)	1209 (96,3)	0,77 [0,53; 1,12]	0,1751
Darbepoetin	1231	63 (5,1)	1168 (94,9)		

*Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum Hazard Ratio, Berechnung des Hazard Ratios mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.*



Zeit bis zum ersten, nicht-tödlicher Myokardinfarkt (Wochen)					
Subgruppe: Abstammung, Interaktions-p-Wert: 0,0443					
Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	HR [95-%-KI]	p-Wert
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall					

#### 4.3.1.3.2.3.6.5 Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Schlaganfall

Für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Schlaganfall“ zeigen sich sowohl in der Studie CI-0017 als auch in der Meta-Analyse signifikante Interaktionsterme für das Subgruppenmerkmal „Abstammung“. Die Effektschätzer sind dabei in beiden Fällen nicht gleichgerichtet. Sowohl in der Studie CI-0017 als auch in der Meta-Analyse zeigen sich signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten von Vadadustat in der Subgruppe „Weiß“, während in der Subgruppe „Schwarz“ keine signifikanten Unterschiede bestehen. In der Meta-Analyse, jedoch nicht in der Studie CI-0017 zeigt sich zudem ein signifikanter Vorteil für Darbepoetin in der Subgruppe „Andere“. Eine Modifikation des Behandlungseffektes des vorliegenden Endpunktes durch das Subgruppenmerkmal „Abstammung“ wird als möglich erachtet. Dennoch muss berücksichtigt werden, dass gemäß der allgemeinen Methoden des IQWiG durch multiples Testen falsch positive Ergebnisse auftreten können [33]. Somit bleibt insgesamt betrachtet unklar, ob eine Modifikation des Behandlungseffektes vorliegt.

Darüber hinaus zeigen sich in der Meta-Analyse, jedoch nicht in den Einzelstudien, signifikante Interaktionsterme für die Subgruppenmerkmale „Bluthochdruck“ und „TSAT zu Baseline  $</\geq 30\%$ “<sup>31</sup>. Im Hinblick auf das Subgruppenmerkmal „Bluthochdruck“ zeigt sich ein signifikanter Vorteil für Vadadustat in der Subgruppe der Patienten ohne Bluthochdruck, während in der Subgruppe der Patienten mit Bluthochdruck keine signifikanten Behandlungsunterschiede bestehen. Jedoch sind die Effektschätzer gleichgerichtet. In Bezug auf das Subgruppenmerkmal „TSAT zu Baseline  $</\geq 30\%$ “ sind die Effektschätzer nicht gleichgerichtet, jedoch zeigen sich in beiden Subgruppen keine signifikanten Behandlungsunterschiede. Folglich wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch die genannten Subgruppenmerkmale ausgegangen.

<sup>31</sup> TSAT von 30 % entspricht dem Median zu Baseline in der Studie CI-0016.

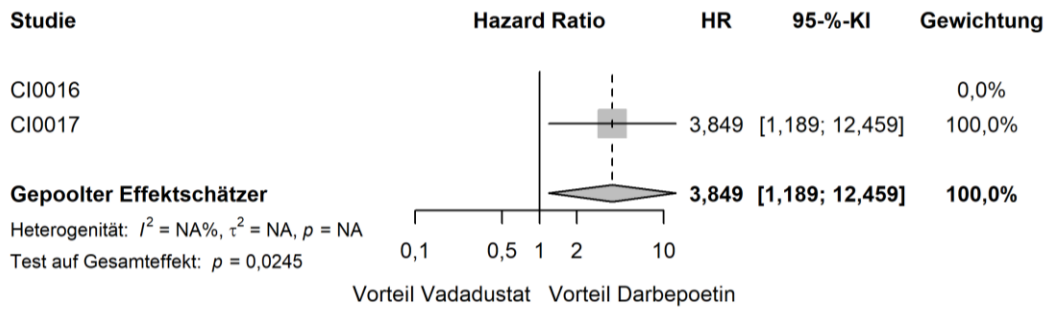
**Studie CI-0017**

Tabelle 4-263: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Schlaganfall“ aus der Studie CI-0017 – Subgruppenmerkmal „Abstammung“

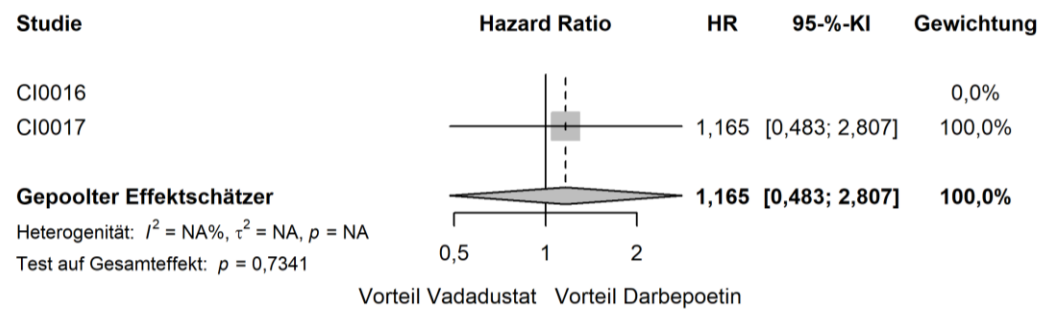
<b>CI-0017 - Zeit bis zum ersten, nicht-tödlicher Schlaganfall (Wochen)</b>							
<b>Subgruppe: Abstammung, Interaktions-p-Wert: 0,0067</b>							
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>Zensiert (%)</b>	<b>CIF W52 [95-%-KI]</b>	<b>CIF W104 [95-%-KI]</b>	<b>CIF W156 [95-%-KI]</b>	<b>HR [95-%-KI] p-Wert</b>
<b>Andere</b>							
Vadadustat	208	4 (1,9)	204 (98,1)	0,01 [0,00; 0,04]	0,01 [0,00; 0,04]	NA [NA; NA]	3,85 [1,19; 12,46] 0,2303
Darbepoetin	236	2 (0,8)	234 (99,2)	0,00 [NA; NA]	0,01 [0,00; 0,03]	0,07 [0,01; 0,27]	
<b>Schwarz</b>							
Vadadustat	432	11 (2,5)	421 (97,5)	0,02 [0,01; 0,03]	0,03 [0,02; 0,05]	0,03 [0,02; 0,05]	1,16 [0,48; 2,81] 0,7999
Darbepoetin	443	10 (2,3)	433 (97,7)	0,01 [0,00; 0,02]	0,02 [0,01; 0,03]	0,03 [0,02; 0,06]	
<b>Weiß</b>							
Vadadustat	1128	13 (1,1)	1115 (98,8)	0,01 [0,00; 0,02]	0,02 [0,01; 0,03]	0,02 [0,01; 0,03]	0,46 [0,24; 0,90] <b>0,0136</b>
Darbepoetin	1090	28 (2,6)	1062 (97,4)	0,01 [0,01; 0,02]	0,03 [0,02; 0,04]	0,04 [0,02; 0,06]	
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Wertes mittels Gray-Test für konkurrierende Risiken, Berechnung der Hazard Ratios mittels Proportional-Subdistribution-Hazard-Regressionsmodell, Kumulative Inzidenzfunktionen (CIF) stellen die Wahrscheinlichkeit des Auftretens des Endpunktes in Konkurrenz zu "Tod" für die entsprechende Woche (W) dar</i>							
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; CIF: Kumulative Inzidenzfunktion; HR: Hazard Ratio; W: Woche; KI: Konfidenzintervall							

**Meta-Analyse**

a)



b)



c)

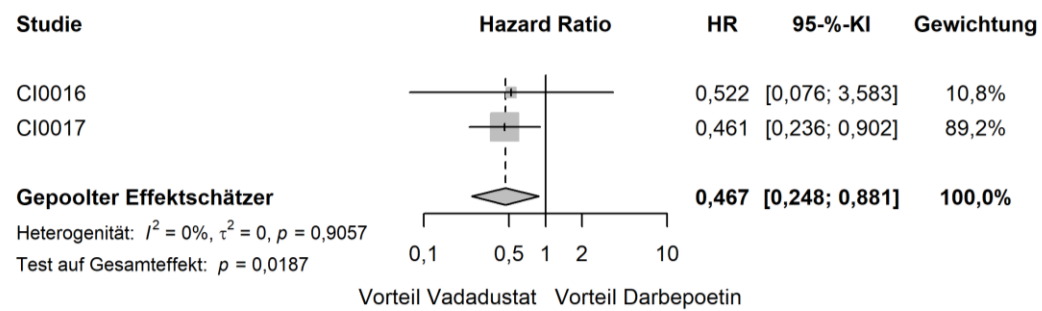


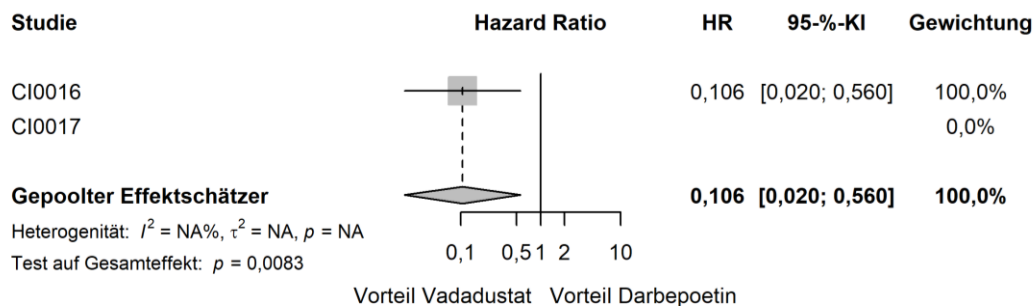
Abbildung 4-138: Forest Plots der Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Schlaganfall“ – Subgruppenmerkmal „Abstammung“

a) Andere; b) Schwarz; c) Weiß.

Tabelle 4-264: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Schlaganfall“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „Abstammung“

Meta-Analyse - Zeit bis zum ersten, nicht-tödlicher Schlaganfall (Wochen)					
Subgruppe: Abstammung, Interaktions-p-Wert: 0,0059					
Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	HR [95%-KI]	p-Wert
Andere					
Vadadustat	222	5 (2,3)	217 (97,8)	3,85 [1,19; 12,46]	<b>0,0245</b>
Darbepoetin	246	2 (0,8)	244 (99,2)		
Schwarz					
Vadadustat	470	13 (2,8)	457 (97,2)	1,16 [0,48; 2,81]	0,7341
Darbepoetin	478	10 (2,1)	468 (97,9)		
Weiß					
Vadadustat	1255	14 (1,1)	1241 (98,9)	0,47 [0,25; 0,88]	<b>0,0187</b>
Darbepoetin	1231	31 (2,5)	1200 (97,5)		
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum Hazard Ratio, Berechnung des Hazard Ratios mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>					
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall					

a)



b)

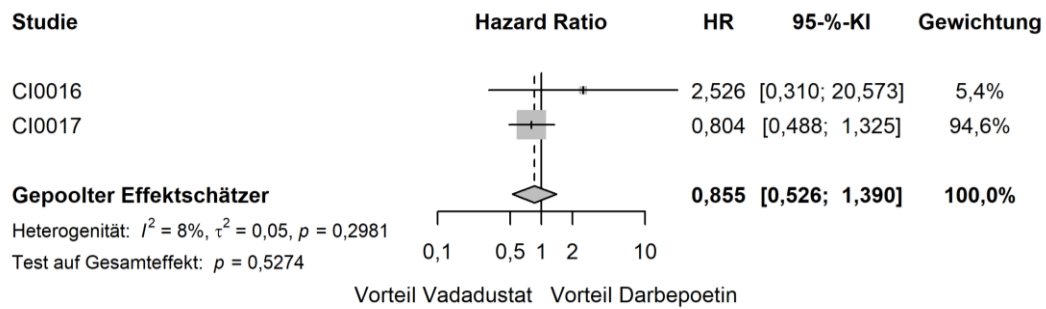


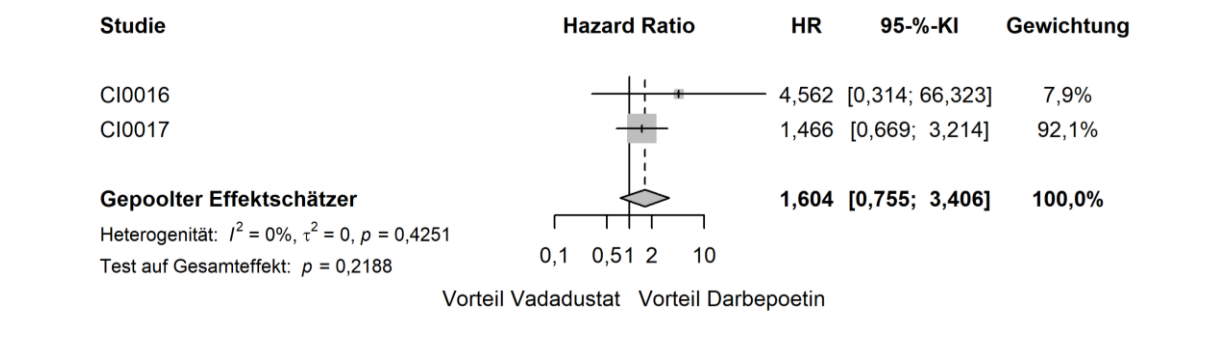
Abbildung 4-139: Forest Plots der Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Schlaganfall“ – Subgruppenmerkmal „Bluthochdruck“

a) Bluthochdruck: Nein; b) Bluthochdruck: Ja.

Tabelle 4-265: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Schlaganfall“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „Bluthochdruck“

Meta-Analyse - Zeit bis zum ersten, nicht-tödlicher Schlaganfall (Wochen)					
Subgruppe: Bluthochdruck, Interaktions-p-Wert: 0,0183					
Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	HR [95%-KI]	p-Wert
Nein					
Vadadustat	140	0 (0,0)	140 (100,0)	0,11 [0,02; 0,56]	<b>0,0083</b>
Darbepoetin	140	5 (3,6)	135 (96,4)		
Ja					
Vadadustat	1807	32 (1,8)	1775 (98,2)	0,85 [0,53; 1,39]	0,5274
Darbepoetin	1815	38 (2,1)	1777 (97,9)		
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum Hazard Ratio, Berechnung des Hazard Ratios mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>					
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall					

a)



b)

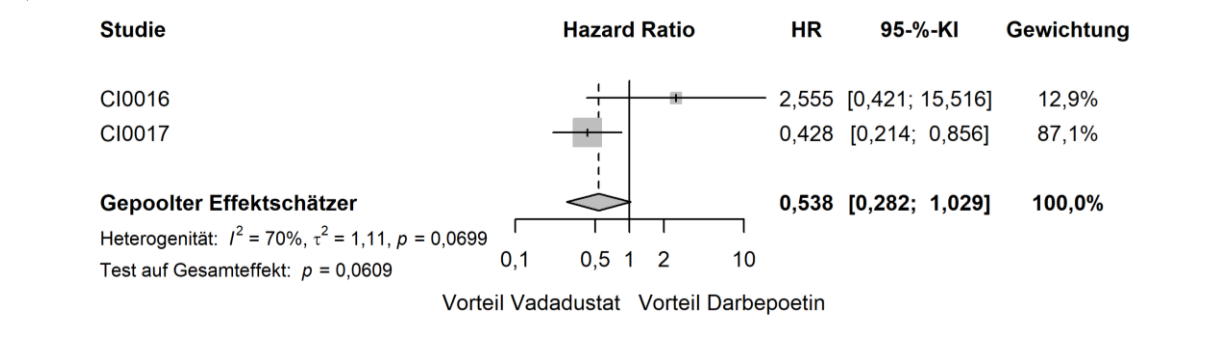


Abbildung 4-140: Forest Plots der Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Schlaganfall“ – Subgruppenmerkmal „TSAT zu Baseline < / ≥ 30 %“

a) TSAT zu Baseline < 30 %; b) TSAT zu Baseline ≥ 30 %.

Tabelle 4-266: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Schlaganfall“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „TSAT zu Baseline < / ≥ 30 %“

Meta-Analyse - Zeit bis zum ersten, nicht-tödlicher Schlaganfall (Wochen)					
Subgruppe: TSAT zu Baseline < / ≥ 30 %, Interaktions-p-Wert: 0,0312					
Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	HR [95%-KI]	p-Wert
< dem Median der TSAT zu Baseline (30 %)					
Vadadustat	620	18 (2,9)	602 (97,1)	1,60 [0,76; 3,41]	0,2188
Darbepoetin	614	12 (2,0)	602 (98,0)		

Meta-Analyse - Zeit bis zum ersten, nicht-tödlicher Schlaganfall (Wochen)					
Subgruppe: TSAT zu Baseline $</\geq$ 30 %, Interaktions-p-Wert: 0,0312					
Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	HR [95-%-KI]	p-Wert
$\geq$ dem Median der TSAT zu Baseline (30 %)					
Vadadustat	1324	14 (1,1)	1310 (98,9)	0,54 [0,28; 1,03]	0,0609
Darbepoetin	1341	31 (2,3)	1310 (97,7)		
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum Hazard Ratio, Berechnung des Hazard Ratios mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>					
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall					

#### 4.3.1.3.2.3.6.6 Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz

Für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ zeigt sich in der Studie CI-0016 ein signifikanter Interaktionsterm für das Subgruppenmerkmal „Region“. Die Effektschätzer sind dabei nicht gleichgerichtet, jedoch zeigen sich in keiner der Subgruppen signifikante Behandlungsunterschiede. Zudem zeigen sich weder in der Studie CI-0017 noch in der Meta-Analyse entsprechende signifikante Interaktionen. Folglich wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Region“ ausgegangen.

#### Studie CI-0016

Tabelle 4-267: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ aus der Studie CI-0016 – Subgruppenmerkmal „Region“

CI-0016 - Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (Wochen)							
Subgruppe: Region, Interaktions-p-Wert: 0,0144							
Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	CIF W52 [95-%-KI]	CIF W104 [95-%-KI]	CIF W156 [95-%-KI]	HR [95-%-KI] p-Wert
EU							
Vadadustat	25	1 (4,0)	24 (96,0)	0,04 [0,00; 0,17]	0,04 [0,00; 0,17]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
Darbepoetin	16	0 (0,0)	16 (100,0)	0,00 [NA; NA]	0,00 [NA; NA]	NA [NA; NA]	

CI-0016 - Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (Wochen)							
Subgruppe: Region, Interaktions-p-Wert: 0,0144							
Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	CIF W52 [95-%-KI]	CIF W104 [95-%-KI]	CIF W156 [95-%-KI]	HR [95-%-KI] p-Wert
Rest der Welt							
Vadadustat	58	2 (3,4)	56 (96,6)	0,03 [0,01; 0,11]	0,03 [0,01; 0,11]	NA [NA; NA]	0,22 [0,05; 1,04] 0,9207
Darbepoetin	70	3 (4,3)	67 (95,7)	0,03 [0,01; 0,11]	0,08 [0,02; 0,20]	NA [NA; NA]	
USA							
Vadadustat	96	8 (8,3)	88 (91,7)	0,08 [0,04; 0,16]	0,10 [0,05; 0,18]	0,10 [0,05; 0,18]	2,44 [0,78; 7,59] 0,1804
Darbepoetin	100	4 (4,0)	96 (96,0)	0,02 [0,00; 0,07]	0,05 [0,01; 0,13]	0,18 [0,02; 0,47]	
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Wertes mittels Gray-Test für konkurrierende Risiken, Berechnung der Hazard Ratios mittels Proportional-Subdistribution-Hazard-Regressionsmodell, Kumulative Inzidenzfunktionen (CIF) stellen die Wahrscheinlichkeit des Auftretens des Endpunktes in Konkurrenz zu "Tod" für die entsprechende Woche (W) dar</i>							
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; CIF: Kumulative Inzidenzfunktion; HR: Hazard Ratio; W: Woche; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht auswertbar							

#### 4.3.1.3.2.3.6.7 Zeit bis zum Eintreten eines thromboembolischen Ereignisses

Für den Endpunkt „Zeit bis zum Eintreten eines thromboembolischen Ereignisses“ zeigt sich der in der Studie CI-0016 ein signifikanter Interaktionsterm für das Subgruppenmerkmal „Bluthochdruck“. Die Effektschätzer sind dabei nicht gleichgerichtet, jedoch zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Zudem besteht keine entsprechende signifikante Interaktion in der Studie CI-0017 sowie in der Meta-Analyse. Infolgedessen wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Bluthochdruck“ ausgegangen.

In der Studie CI-0017 sowie in der Meta-Analyse zeigen sich signifikante Interaktionsterme für das Subgruppenmerkmal „Ferritin zu Baseline  $</\geq 754$  ng/ml<sup>32</sup>“. Die Effektschätzer sind dabei in beiden Fällen nicht gleichgerichtet. Sowohl in der Studie CI-0017 als auch in der Meta-Analyse zeigt sich ein signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Darbepoetin in der Subgruppe der Patienten mit Ferritin zu Baseline  $\geq 754$  ng/ml, während in der Subgruppe der Patienten mit Ferritin zu Baseline  $< 754$  ng/ml kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen besteht. Darüber hinaus zeigt sich in der Meta-Analyse ein signifikanter

<sup>32</sup> 754 ng/ml Ferritin entsprechen dem Median zu Baseline in der Studie CI-0017.



Interaktionsterm für das Subgruppenmerkmal „Ferritin zu Baseline  $< / \geq 418$  ng/ml<sup>33</sup>“. Die Effektschätzer sind dabei ebenfalls nicht gleichgerichtet. Während in der Subgruppe der Patienten mit Ferritin zu Baseline  $\geq 418$  ng/ml ein signifikanter Vorteil für Darbepoetin vorliegt, besteht in der Subgruppe der Patienten mit Ferritin zu Baseline  $< 418$  ng/ml kein signifikanter Behandlungsunterschied. Darüber hinaus zeigen sich für den genannten Endpunkt in der Studie CI-0017 sowie in der Meta-Analyse signifikante Interaktionsterme für das Subgruppenmerkmal „Ziel-Hb-Wert“. Dabei sind die Effektschätzer in beiden Fällen nicht gleichgerichtet. In der Subgruppe der Patienten mit einem Ziel-Hb-Wert von 10,0 – 12,0 g/dl (EU und Rest der Welt) zeigen sich analog zur Gesamtpopulation keine signifikanten Behandlungsunterschiede. Währenddessen zeigen sich signifikante Vorteile für Darbepoetin in der Subgruppe der Patienten mit einem Ziel-Hb-Wert von 10,0 – 11,0 g/dl (USA). Somit besteht die Möglichkeit einer Effektmodifikation des Endpunktes „Zeit bis zum Eintreten eines thromboembolischen Ereignisses“ durch die Subgruppenmerkmale „Ferritin zu Baseline  $< / \geq 754$  ng/ml“ bzw. „Ferritin zu Baseline  $< / \geq 418$  ng/ml“ und „Ziel-Hb-Wert“. Dennoch gilt es zu beachten, dass gemäß der allgemeinen Methoden des IQWiG durch multiples Testen falsch positive Ergebnisse auftreten können [33]. Infolgedessen wird nicht von einer Effektmodifikation ausgegangen.

Des Weiteren zeigt sich im Rahmen der Meta-Analyse für den genannten Endpunkt ein signifikante Interaktionsterm für das Subgruppenmerkmal „Region“. Die Effektschätzer sind dabei nicht gleichgerichtet. Analog zur Gesamtpopulation zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede für die Subgruppen „EU“ und „Rest der Welt“, während in der Subgruppe „USA“ ein signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Darbepoetin besteht. Eine Modifikation des Behandlungseffektes in Bezug auf den Endpunkt „Zeit bis zum Eintreten eines thromboembolischen Ereignisses“ durch das Subgruppenmerkmal „Region“ kann somit ebenfalls nicht ausgeschlossen werden. Aufgrund der hohen Wahrscheinlichkeit zufälliger Ergebnisse im Rahmen des multiplen Testens und des alleinigen Auftretens der signifikanten Interaktion in der meta-analytischen Zusammenfassung, nicht jedoch in den Einzelstudien, wird die Wahrscheinlichkeit für eine tatsächliche Effektmodifikation als gering eingeschätzt.

---

<sup>33</sup> 418 ng/ml Ferritin entsprechen dem Median zu Baseline in der Studie CI-0016.

**Studie CI-0016**

Tabelle 4-268: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum Eintreten eines thromboembolischen Ereignisses“ aus der Studie CI-0016 – Subgruppenmerkmal „Bluthochdruck“

<b>CI-0016 - Zeit bis zum Eintreten eines thromboembolischen Ereignisses (Wochen)</b>							
<b>Subgruppe: Bluthochdruck, Interaktions-p-Wert: 0,0070</b>							
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>Zensiert (%)</b>	<b>CIF W52 [95%-KI]</b>	<b>CIF W104 [95%-KI]</b>	<b>CIF W156 [95%-KI]</b>	<b>HR [95%-KI] p-Wert</b>
<b>Nein</b>							
Vadadustat	13	0 (0,0)	13 (100,0)	0,00 [NA; NA]	0,00 [NA; NA]	NA [NA; NA]	14,57 [1,72; 123,62] 0,4081
Darbepoetin	19	1 (5,3)	18 (94,7)	0,05 [0,00; 0,22]	0,05 [0,00; 0,22]	0,05 [0,00; 0,22]	
<b>Ja</b>							
Vadadustat	166	7 (4,2)	159 (95,8)	0,02 [0,01; 0,06]	0,04 [0,01; 0,10]	0,16 [0,06; 0,32]	0,58 [0,23; 1,50] 0,2872
Darbepoetin	167	12 (7,2)	155 (92,8)	0,04 [0,02; 0,09]	0,12 [0,06; 0,20]	0,12 [0,06; 0,20]	
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Wertes mittels Gray-Test für konkurrierende Risiken, Berechnung der Hazard Ratios mittels Proportional-Subdistribution-Hazard-Regressionsmodell, Kumulative Inzidenzfunktionen (CIF) stellen die Wahrscheinlichkeit des Auftretens des Endpunktes in Konkurrenz zu "Tod" für die entsprechende Woche (W) dar</i>							
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; CIF: Kumulative Inzidenzfunktion; HR: Hazard Ratio; W: Woche; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht auswertbar							

**Studie CI-0017**

Tabelle 4-269: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum Eintreten eines thromboembolischen Ereignisses“ aus der Studie CI-0017 – Subgruppenmerkmal „Ferritin zu Baseline  $< / \geq 754$  ng/ml“

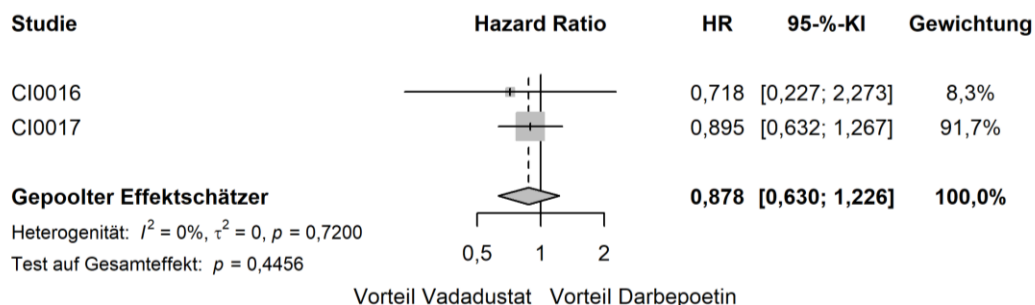
<b>CI-0017 - Zeit bis zum Eintreten eines thromboembolischen Ereignisses (Wochen)</b>							
<b>Subgruppe: Ferritin zu Baseline <math>&lt; / \geq 754</math> ng/ml, Interaktions-p-Wert: 0,0131</b>							
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>Zensiert (%)</b>	<b>CIF W52 [95-%-KI]</b>	<b>CIF W104 [95-%-KI]</b>	<b>CIF W156 [95-%-KI]</b>	<b>HR [95-%-KI] p-Wert</b>
<b>&lt; dem Median von Ferritin zu Baseline (754 ng/ml)</b>							
Vadadustat	875	60 (6,9)	815 (93,1)	0,05 [0,03; 0,06]	0,07 [0,06; 0,09]	0,11 [0,07; 0,15]	0,89 [0,63; 1,27] 0,4445
Darbepoetin	893	70 (7,8)	823 (92,2)	0,06 [0,04; 0,07]	0,09 [0,07; 0,11]	0,11 [0,08; 0,14]	
<b><math>\geq</math> dem Median von Ferritin zu Baseline (754 ng/ml)</b>							
Vadadustat	892	102 (11,4)	790 (88,6)	0,08 [0,06; 0,10]	0,12 [0,10; 0,15]	0,14 [0,11; 0,17]	1,62 [1,18; 2,22] <b>0,0026</b>
Darbepoetin	876	65 (7,4)	811 (92,6)	0,05 [0,03; 0,06]	0,08 [0,06; 0,10]	0,09 [0,07; 0,11]	
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Wertes mittels Gray-Test für konkurrierende Risiken, Berechnung der Hazard Ratios mittels Proportional-Subdistribution-Hazard-Regressionsmodell, Kumulative Inzidenzfunktionen (CIF) stellen die Wahrscheinlichkeit des Auftretens des Endpunktes in Konkurrenz zu "Tod" für die entsprechende Woche (W) dar</i>							
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; CIF: Kumulative Inzidenzfunktion; HR: Hazard Ratio; W: Woche; KI: Konfidenzintervall							

Tabelle 4-270: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum Eintreten eines thromboembolischen Ereignisses“ aus der Studie CI-0017 – Subgruppenmerkmal „Ziel-Hb-Wert“

CI-0017 - Zeit bis zum Eintreten eines thromboembolischen Ereignisses (Wochen)							
Subgruppe: Ziel-Hb-Wert, Interaktions-p-Wert: 0,0177							
Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	CIF W52 [95%-KI]	CIF W104 [95%-KI]	CIF W156 [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
10,0 – 11,0 g/dl (USA)							
Vadadustat	1084	133 (12,3)	951 (87,7)	0,08 [0,07; 0,10]	0,12 [0,10; 0,14]	0,14 [0,12; 0,17]	1,46 [1,13; 1,90] <b>0,0085</b>
Darbepoetin	1081	96 (8,9)	985 (91,1)	0,06 [0,04; 0,07]	0,09 [0,07; 0,10]	0,10 [0,08; 0,12]	
10,0 – 12,0 g/dl (EU und Rest der Welt)							
Vadadustat	684	29 (4,2)	655 (95,8)	0,03 [0,02; 0,04]	0,06 [0,04; 0,09]	NA [NA; NA]	0,75 [0,46; 1,22] 0,2501
Darbepoetin	688	39 (5,7)	649 (94,3)	0,05 [0,03; 0,06]	0,08 [0,05; 0,13]	NA [NA; NA]	
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Wertes mittels Gray-Test für konkurrierende Risiken, Berechnung der Hazard Ratios mittels Proportional-Subdistribution-Hazard-Regressionsmodell, Kumulative Inzidenzfunktionen (CIF) stellen die Wahrscheinlichkeit des Auftretens des Endpunktes in Konkurrenz zu "Tod" für die entsprechende Woche (W) dar</i>							
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; CIF: Kumulative Inzidenzfunktion; HR: Hazard Ratio; W: Woche; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht auswertbar							

### Meta-Analyse

a)



b)

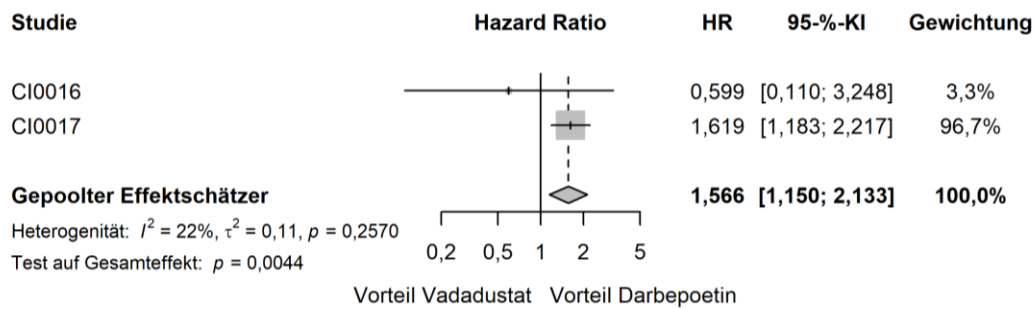


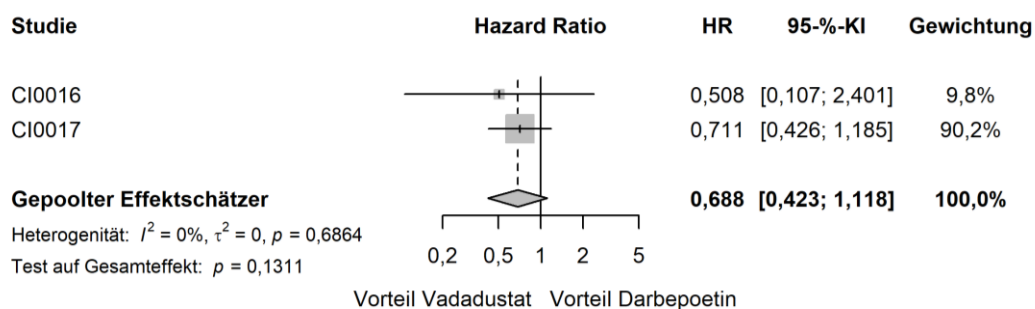
Abbildung 4-141: Forest Plots der Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum Eintreten eines thromboembolischen Ereignisses“ – Subgruppenmerkmal „Ferritin zu Baseline < / ≥ 754 ng/ml“

a) Ferritin zu Baseline < 754 ng/ml; b) Ferritin zu Baseline ≥ 754 ng/ml.

Tabelle 4-271: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum Eintreten eines thromboembolischen Ereignisses“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „Ferritin zu Baseline < / ≥ 754 ng/ml“

Meta-Analyse - Zeit bis zum Eintreten eines thromboembolischen Ereignisses (Wochen)					
Subgruppe: Ferritin zu Baseline < / ≥ 754 ng/ml, Interaktions-p-Wert: 0,0126					
Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	HR [95%-KI]	p-Wert
<b>&lt; dem Median von Ferritin zu Baseline (754 ng/ml)</b>					
Vadadustat	1033	65 (6,3)	968 (93,7)	0,88 [0,63; 1,23]	0,4456
Darbepoetin	1044	78 (7,5)	966 (92,5)		
<b>≥ dem Median von Ferritin zu Baseline (754 ng/ml)</b>					
Vadadustat	913	104 (11,4)	809 (88,6)	1,57 [1,15; 2,13]	0,0044
Darbepoetin	911	70 (7,7)	841 (92,3)		
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum Hazard Ratio, Berechnung des Hazard Ratios mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>					
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall					

a)



b)

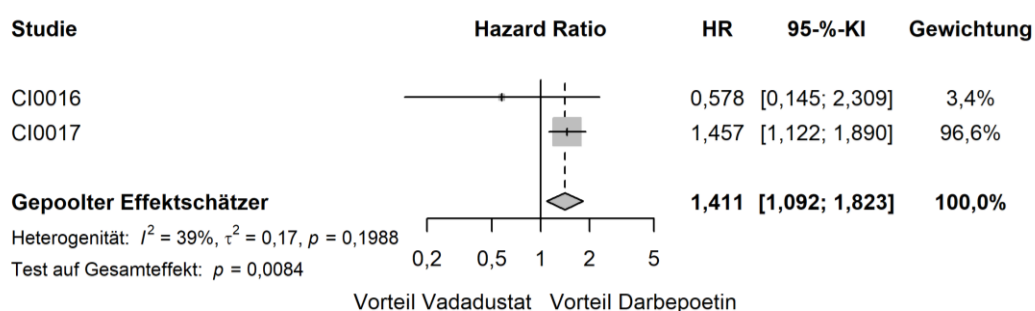


Abbildung 4-142: Forest Plots der Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum Eintreten eines thromboembolischen Ereignisses“ – Subgruppenmerkmal „Ferritin zu Baseline  $</\geq 418$  ng/ml“

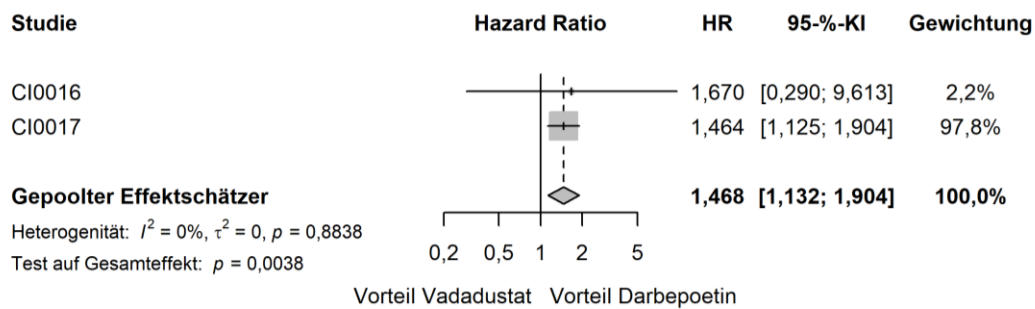
a) Ferritin zu Baseline  $< 418$  ng/ml; b) Ferritin zu Baseline  $\geq 418$  ng/ml.

Tabelle 4-272: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum Eintreten eines thromboembolischen Ereignisses“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „Ferritin zu Baseline  $</\geq 418$  ng/ml“

Meta-Analyse - Zeit bis zum Eintreten eines thromboembolischen Ereignisses (Wochen)					
Subgruppe: Ferritin zu Baseline $</\geq 418$ ng/ml, Interaktions-p-Wert: 0,0103					
Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	HR [95%-KI]	p-Wert
< dem Median von Ferritin zu Baseline (418 ng/ml)					
Vadadustat	548	28 (5,1)	520 (94,9)	0,69 [0,42; 1,12]	0,1311
Darbepoetin	527	41 (7,8)	486 (92,2)		

Meta-Analyse - Zeit bis zum Eintreten eines thromboembolischen Ereignisses (Wochen)					
Subgruppe: Ferritin zu Baseline < / ≥ 418 ng/ml, Interaktions-p-Wert: 0,0103					
Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	HR [95%-KI]	p-Wert
≥ dem Median von Ferritin zu Baseline (418 ng/ml)					
Vadadustat	1398	141 (10,1)	1257 (89,9)	1,41 [1,09; 1,82]	<b>0,0084</b>
Darbepoetin	1428	107 (7,5)	1321 (92,5)		
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum Hazard Ratio, Berechnung des Hazard Ratios mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>					
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht auswertbar					

a)



b)

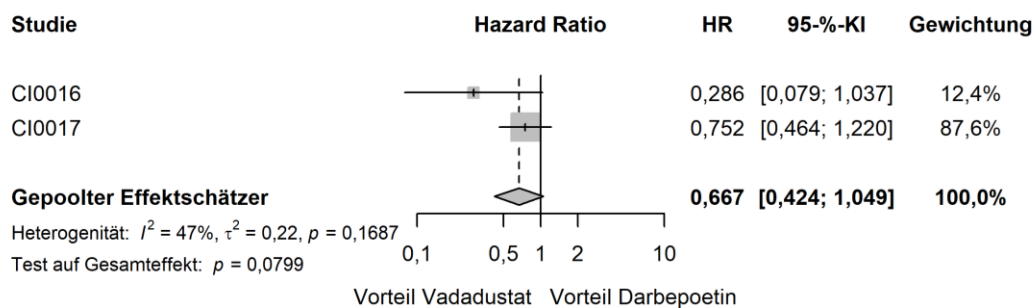


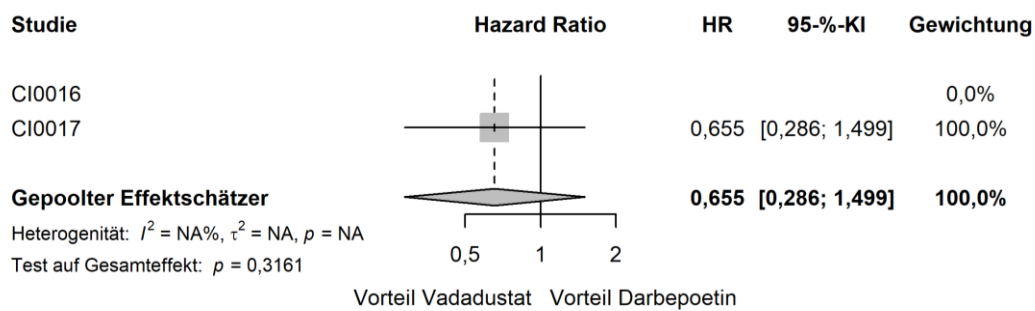
Abbildung 4-143: Forest Plots der Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum Eintreten eines thromboembolischen Ereignisses“ – Subgruppenmerkmal „Ziel-Hb-Wert“

a) Ziel-Hb-Wert: 10,0 – 11,0 g/dl (USA); b) Ziel-Hb-Wert: 10,0 – 12,0 g/dl (EU und Rest der Welt).

Tabelle 4-273: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum Eintreten eines thromboembolischen Ereignisses“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „Ziel-Hb-Wert“

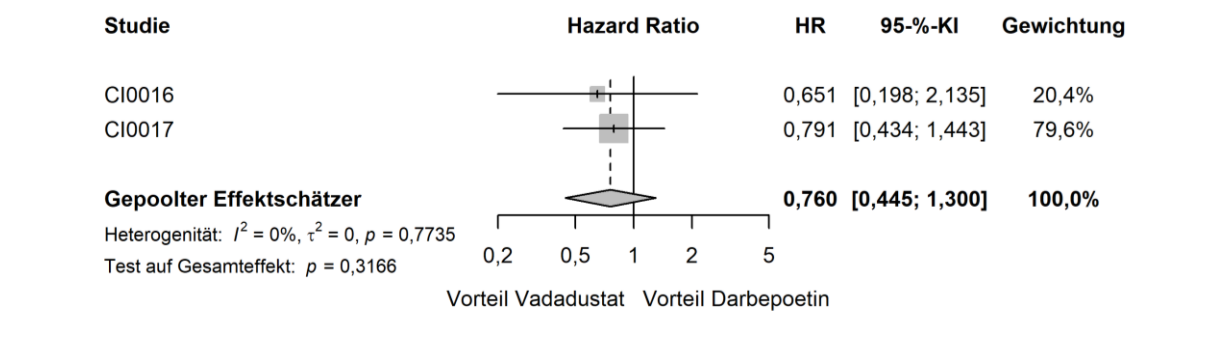
Meta-Analyse - Zeit bis zum Eintreten eines thromboembolischen Ereignisses (Wochen)					
Subgruppe: Ziel-Hb-Wert, Interaktions-p-Wert: 0,0031					
Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	HR [95-%-KI]	p-Wert
10,0 – 11,0 g/dl (USA)					
Vadadustat	1180	137 (11,6)	1043 (88,4)	1,47 [1,13; 1,90]	<b>0,0038</b>
Darbepoetin	1181	99 (8,4)	1082 (91,6)		
10,0 – 12,0 g/dl (EU und Rest der Welt)					
Vadadustat	767	32 (4,2)	735 (95,8)	0,67 [0,42; 1,05]	0,0799
Darbepoetin	774	49 (6,3)	725 (93,7)		
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum Hazard Ratio, Berechnung des Hazard Ratios mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>					
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall					

a)





b)



c)

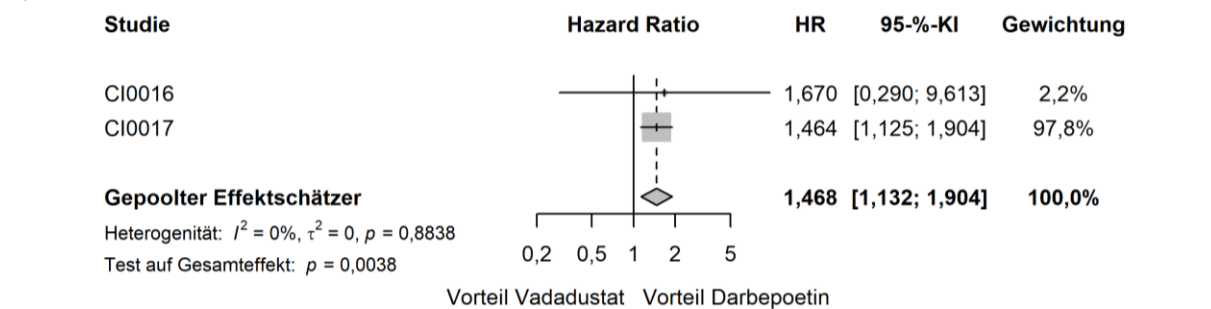


Abbildung 4-144: Forest Plots der Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum Eintreten eines thromboembolischen Ereignisses“ – Subgruppenmerkmal „Region“

a) EU; b) Rest der Welt; c) USA.

Tabelle 4-274: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum Eintreten eines thromboembolischen Ereignisses“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „Region“

Meta-Analyse - Zeit bis zum Eintreten eines thromboembolischen Ereignisses (Wochen)					
Subgruppe: Region, Interaktions-p-Wert: 0,0288					
Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	HR [95%-KI]	p-Wert
EU					
Vadadustat	277	9 (3,2)	268 (96,8)	0,65 [0,29; 1,50]	0,3161
Darbepoetin	295	19 (6,4)	276 (93,6)		

<b>Meta-Analyse - Zeit bis zum Eintreten eines thromboembolischen Ereignisses (Wochen)</b>					
<b>Subgruppe: Region, Interaktions-p-Wert: 0,0288</b>					
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>Zensiert (%)</b>	<b>HR [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
Rest der Welt					
Vadadustat	490	23 (4,7)	467 (95,3)	0,76 [0,44; 1,30]	0,3166
Darbepoetin	479	30 (6,3)	449 (93,7)		
USA					
Vadadustat	1180	137 (11,6)	1043 (88,4)	1,47 [1,13; 1,90]	<b>0,0038</b>
Darbepoetin	1181	99 (8,4)	1082 (91,6)		
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum Hazard Ratio, Berechnung des Hazard Ratios mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>					
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall					

### ***Zeit bis zur ersten Gefäßzugangsthrombose***

Für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Gefäßzugangsthrombose“ zeigt sich in der Studie CI-0016 ein signifikanter Interaktionsterm für das Subgruppenmerkmal „Bluthochdruck“. Die Effektschätzer sind dabei nicht gleichgerichtet, jedoch zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Zudem besteht keine entsprechende signifikante Interaktion in der Studie CI-0017 sowie in der Meta-Analyse. Infolgedessen wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Bluthochdruck“ ausgegangen.

In der Studie CI-0017 sowie in der Meta-Analyse zeigen sich signifikante Interaktionsterme für die Subgruppenmerkmale „Region“, „Ferritin zu Baseline  $< / \geq 754$  ng/ml<sup>34</sup>“ und „Ziel-Hb-Wert“. Die Effektschätzer sind dabei in allen Fällen nicht gleichgerichtet. Im Hinblick auf das Subgruppenmerkmal „Region“ zeigen sich sowohl in der Studie CI-0017 als auch in der Meta-Analyse analog zur Gesamtpopulation in den Subgruppen „EU“ und Rest der Welt“ keine signifikanten Behandlungsunterschiede. Währenddessen besteht in der Subgruppe „USA“ in beiden Fällen ein signifikanter Vorteil für Darbepoetin. In Bezug auf das Subgruppenmerkmal „Ferritin zu Baseline  $< / \geq 754$  ng/ml“ bestehen sowohl in der Studie CI-0017 als auch in der Meta-Analyse signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten von Darbepoetin in der

<sup>34</sup> 754 ng/ml Ferritin entsprechen dem Median zu Baseline in der Studie CI-0017.

Subgruppe der Patienten mit Ferritin zu Baseline  $\geq 754$  ng/ml. Hingehen zeigen sich in der Subgruppe der Patienten mit Ferritin zu Baseline  $< 754$  ng/ml analog zur Gesamtpopulation keine signifikanten Behandlungsunterschiede. Im Hinblick auf das Subgruppenmerkmal „Ziel-Hb-Wert“ zeigen sich in der Subgruppe der Patienten mit einem Ziel-Hb-Wert von 10,0 – 12,0 g/dl (EU und Rest der Welt) analog zur Gesamtpopulation keine signifikanten Behandlungsunterschiede. Währenddessen zeigen sich signifikante Vorteile für Darbepoetin in der Subgruppe der Patienten mit einem Ziel-Hb-Wert von 10,0 – 11,0 g/dl (USA).

Darüber hinaus zeigt sich im Rahmen der Meta-Analyse außerdem ein signifikanter Interaktionsterm für das Subgruppenmerkmal „Ferritin zu Baseline  $< / \geq 418$  ng/ml<sup>35</sup>“. Die Effektschätzer sind hier ebenfalls nicht gleichgerichtet. Während sich in der Subgruppe der Patienten mit Ferritin zu Baseline  $< 418$  ng/ml keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zeigen, besteht in der Population der Patienten mit Ferritin zu Baseline  $\geq 418$  ng/ml ein signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Darbepoetin.

Obwohl Effektmodifikationen des Endpunktes „Zeit bis zur ersten Gefäßzugangstherapie“ durch die genannten Subgruppenmerkmale möglich erscheinen, muss die Problematik des multiplen Testens und der damit verbundenen hohen Wahrscheinlichkeit falsch positiver Ergebnisse berücksichtigt werden [33]. Folglich wird nicht von einer Effektmodifikation ausgegangen.

### Studie CI-0016

Tabelle 4-275: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Gefäßzugangstherapie“ aus der Studie CI-0016 – Subgruppenmerkmal „Bluthochdruck“

CI-0016 - Zeit bis zur ersten Gefäßzugangstherapie							
Subgruppe: Bluthochdruck, Interaktions-p-Wert: 0,0196							
Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	CIF W52 [95%-KI]	CIF W104 [95%-KI]	CIF W156 [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Nein							
Vadadustat	13	0 (0,0)	13 (100,0)	0,00 [NA; NA]	0,00 [NA; NA]	NA [NA; NA]	14,57 [1,72; 123,62] 0,4081
Darbepoetin	19	1 (5,3)	18 (94,7)	0,05 [0,00; 0,22]	0,05 [0,00; 0,22]	0,05 [0,00; 0,22]	

<sup>35</sup> 418 ng/ml Ferritin entsprechen dem Median zu Baseline in der Studie CI-0016.

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

<b>CI-0016 - Zeit bis zur ersten Gefäßzugangstherapie</b>							
<b>Subgruppe: Bluthochdruck, Interaktions-p-Wert: 0,0196</b>							
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>Zensiert (%)</b>	<b>CIF W52 [95-%-KI]</b>	<b>CIF W104 [95-%-KI]</b>	<b>CIF W156 [95-%-KI]</b>	<b>HR [95-%-KI] p-Wert</b>
Ja							
Vadadustat	166	7 (4,2)	159 (95,8)	0,02 [0,01; 0,06]	0,04 [0,01; 0,10]	0,16 [0,06; 0,32]	0,88 [0,33; 2,36] 0,8662
Darbepoetin	167	8 (4,8)	159 (95,2)	0,02 [0,01; 0,06]	0,08 [0,03; 0,16]	0,08 [0,03; 0,16]	
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Wertes mittels Gray-Test für konkurrierende Risiken, Berechnung der Hazard Ratios mittels Proportional-Subdistribution-Hazard-Regressionsmodell, Kumulative Inzidenzfunktionen (CIF) stellen die Wahrscheinlichkeit des Auftretens des Endpunktes in Konkurrenz zu "Tod" für die entsprechende Woche (W) dar</i>							
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; CIF: Kumulative Inzidenzfunktion; HR: Hazard Ratio; W: Woche; KI: Konfidenzintervall							

**Studie CI-0017**

Tabelle 4-276: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Gefäßzugangstherapie“ aus der Studie CI-0017 – Subgruppenmerkmal „Region“

<b>CI-0017 - Zeit bis zur ersten Gefäßzugangstherapie</b>							
<b>Subgruppe: Region, Interaktions-p-Wert: 0,0280</b>							
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>Zensiert (%)</b>	<b>CIF W52 [95-%-KI]</b>	<b>CIF W104 [95-%-KI]</b>	<b>CIF W156 [95-%-KI]</b>	<b>HR [95-%-KI] p-Wert</b>
EU							
Vadadustat	252	6 (2,4)	246 (97,6)	0,01 [0,00; 0,03]	0,04 [0,02; 0,09]	NA [NA; NA]	0,55 [0,21; 1,45] 0,2280
Darbepoetin	279	12 (4,3)	267 (95,7)	0,03 [0,01; 0,05]	0,08 [0,03; 0,14]	NA [NA; NA]	
Rest der Welt							
Vadadustat	432	18 (4,2)	414 (95,8)	0,04 [0,02; 0,06]	0,05 [0,03; 0,07]	NA [NA; NA]	0,78 [0,41; 1,47] 0,4338
Darbepoetin	409	22 (5,4)	387 (94,6)	0,05 [0,03; 0,07]	0,06 [0,04; 0,10]	NA [NA; NA]	

CI-0017 - Zeit bis zur ersten Gefäßzugangsthrombose							
Subgruppe: Region, Interaktions-p-Wert: 0,0280							
Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	CIF W52 [95-%-KI]	CIF W104 [95-%-KI]	CIF W156 [95-%-KI]	HR [95-%-KI] p-Wert
USA							
Vadadustat	1084	115 (10,6)	969 (89,4)	0,07 [0,06; 0,09]	0,10 [0,09; 0,12]	0,13 [0,10; 0,15]	1,57 [1,17; 2,10] <b>0,0036</b>
Darbepoetin	1081	77 (7,1)	1004 (92,9)	0,05 [0,03; 0,06]	0,07 [0,06; 0,09]	0,08 [0,06; 0,10]	
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Wertes mittels Gray-Test für konkurrierende Risiken, Berechnung der Hazard Ratios mittels Proportional-Subdistribution-Hazard-Regressionsmodell, Kumulative Inzidenzfunktionen (CIF) stellen die Wahrscheinlichkeit des Auftretens des Endpunktes in Konkurrenz zu "Tod" für die entsprechende Woche (W) dar</i>							
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; CIF: Kumulative Inzidenzfunktion; HR: Hazard Ratio; W: Woche; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht auswertbar							

Tabelle 4-277: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Gefäßzugangsthrombose“ aus der Studie CI-0017 – Subgruppenmerkmal „Ferritin zu Baseline  $</\geq 754$  ng/ml“

CI-0017 - Zeit bis zur ersten Gefäßzugangsthrombose							
Subgruppe: Ferritin zu Baseline $</\geq 754$ ng/ml, Interaktions-p-Wert: 0,0050							
Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	CIF W52 [95-%-KI]	CIF W104 [95-%-KI]	CIF W156 [95-%-KI]	HR [95-%-KI] p-Wert
$<$ dem Median von Ferritin zu Baseline (754 ng/ml)							
Vadadustat	875	49 (5,6)	826 (94,4)	0,04 [0,03; 0,05]	0,06 [0,04; 0,08]	0,09 [0,06; 0,14]	0,85 [0,58; 1,25] 0,3919
Darbepoetin	893	59 (6,6)	834 (93,4)	0,05 [0,04; 0,06]	0,08 [0,06; 0,10]	0,09 [0,06; 0,11]	
$\geq$ dem Median von Ferritin zu Baseline (754 ng/ml)							
Vadadustat	892	90 (10,1)	802 (89,9)	0,07 [0,06; 0,09]	0,11 [0,09; 0,13]	0,12 [0,10; 0,15]	1,78 [1,26; 2,52] <b>0,0009</b>
Darbepoetin	876	52 (5,9)	824 (94,1)	0,04 [0,03; 0,05]	0,06 [0,05; 0,08]	0,07 [0,05; 0,09]	
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Wertes mittels Gray-Test für konkurrierende Risiken, Berechnung der Hazard Ratios mittels Proportional-Subdistribution-Hazard-Regressionsmodell, Kumulative Inzidenzfunktionen (CIF) stellen die Wahrscheinlichkeit des Auftretens des Endpunktes in Konkurrenz zu "Tod" für die entsprechende Woche (W) dar</i>							

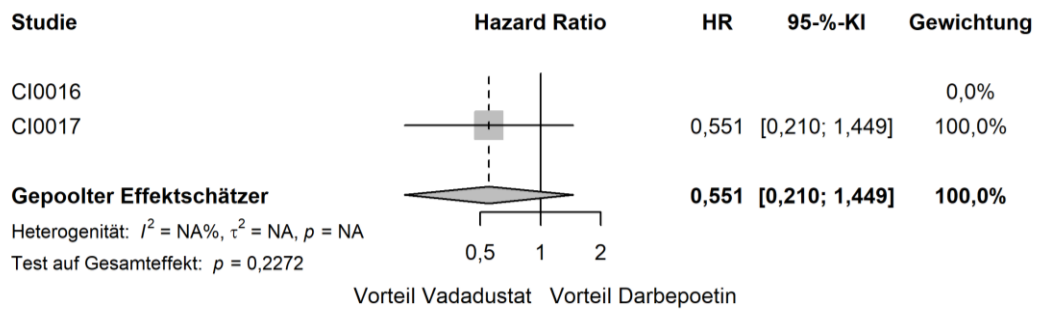
CI-0017 - Zeit bis zur ersten Gefäßzugangsthrombose							
Subgruppe: Ferritin zu Baseline $</\geq$ 754 ng/ml, Interaktions-p-Wert: 0,0050							
Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	CIF W52 [95%-KI]	CIF W104 [95%-KI]	CIF W156 [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; CIF: Kumulative Inzidenzfunktion; HR: Hazard Ratio; W: Woche; KI: Konfidenzintervall							

Tabelle 4-278: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Gefäßzugangsthrombose“ aus der Studie CI-0017 – Subgruppenmerkmal „Ziel-Hb-Wert“

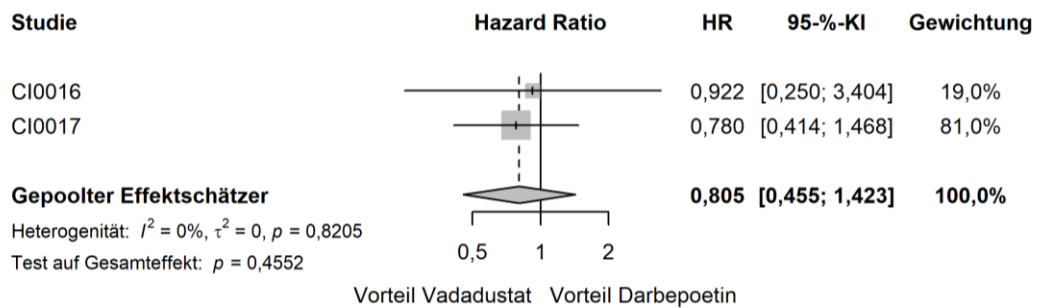
CI-0017 - Zeit bis zur ersten Gefäßzugangsthrombose							
Subgruppe: Ziel-Hb-Wert, Interaktions-p-Wert: 0,0114							
Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	CIF W52 [95%-KI]	CIF W104 [95%-KI]	CIF W156 [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
10,0 – 11,0 g/dl (USA)							
Vadadustat	1084	115 (10,6)	969 (89,4)	0,07 [0,06; 0,09]	0,10 [0,09; 0,12]	0,13 [0,10; 0,15]	1,57 [1,17; 2,10] <b>0,0036</b>
Darbepoetin	1081	77 (7,1)	1004 (92,9)	0,05 [0,03; 0,06]	0,07 [0,06; 0,09]	0,08 [0,06; 0,10]	
10,0 – 12,0 g/dl (EU und Rest der Welt)							
Vadadustat	684	24 (3,5)	660 (96,5)	0,03 [0,02; 0,04]	0,05 [0,03; 0,08]	NA [NA; NA]	0,72 [0,43; 1,22] 0,2158
Darbepoetin	688	34 (4,9)	654 (95,1)	0,04 [0,03; 0,06]	0,08 [0,05; 0,13]	NA [NA; NA]	
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Wertes mittels Gray-Test für konkurrierende Risiken, Berechnung der Hazard Ratios mittels Proportional-Subdistribution-Hazard-Regressionsmodell, Kumulative Inzidenzfunktionen (CIF) stellen die Wahrscheinlichkeit des Auftretens des Endpunktes in Konkurrenz zu "Tod" für die entsprechende Woche (W) dar</i>							
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; CIF: Kumulative Inzidenzfunktion; HR: Hazard Ratio; W: Woche; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht auswertbar							

**Meta-Analyse**

a)



b)



c)

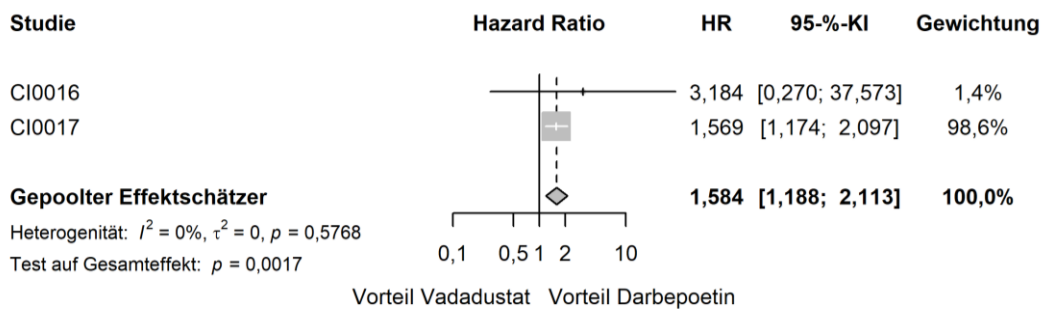


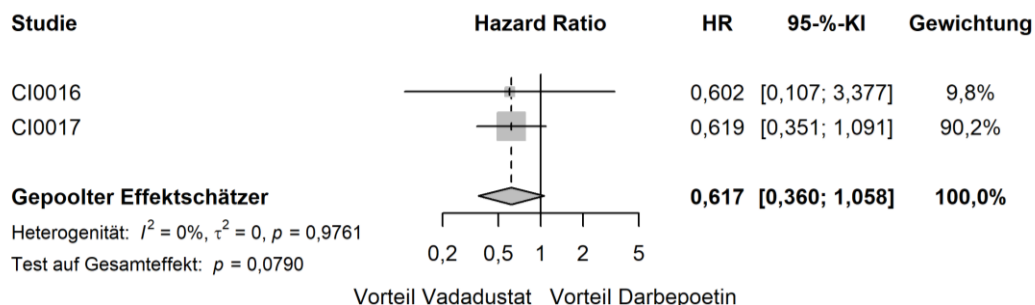
Abbildung 4-145: Forest Plots der Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Gefäßzugangsthrombose“ – Subgruppenmerkmal „Region“

a) EU; b) Rest der Welt; c) USA.

Tabelle 4-279: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Gefäßzugangstherapie“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „Region“

Meta-Analyse - Zeit bis zur ersten Gefäßzugangstherapie					
Subgruppe: Region, Interaktions-p-Wert: 0,0229					
Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	HR [95%-KI]	p-Wert
EU					
Vadadustat	277	6 (2,2)	271 (97,8)	0,55 [0,21; 1,45]	0,2272
Darbepoetin	295	15 (5,1)	280 (94,9)		
Rest der Welt					
Vadadustat	490	21 (4,3)	469 (95,7)	0,80 [0,46; 1,42]	0,4552
Darbepoetin	479	26 (5,4)	453 (94,6)		
USA					
Vadadustat	1180	119 (10,1)	1061 (89,9)	1,58 [1,19; 2,11]	<b>0,0017</b>
Darbepoetin	1181	79 (6,7)	1102 (93,3)		
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum Hazard Ratio, Berechnung des Hazard Ratios mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>					
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall					

a)





b)

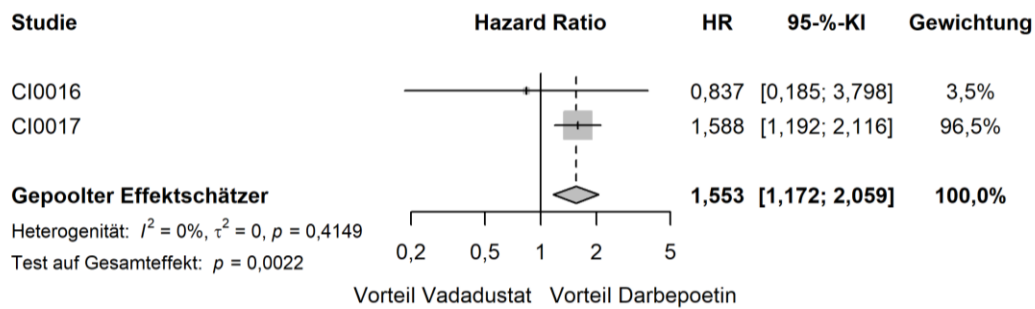


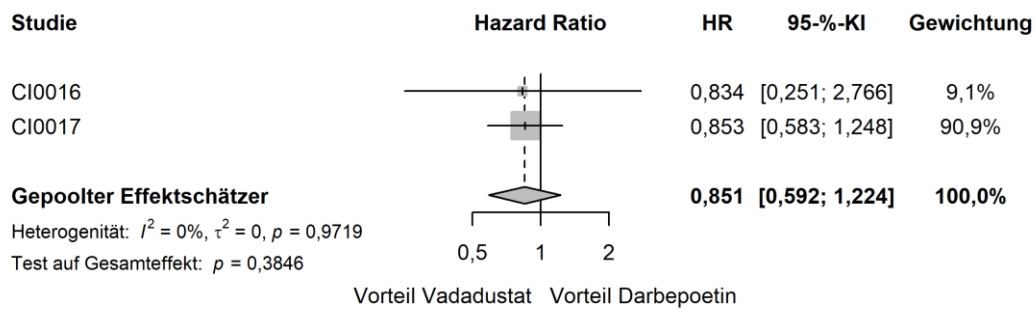
Abbildung 4-146: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Gefäßzugangsthrombose“ – Subgruppenmerkmal „Ferritin zu Baseline  $</\geq$  418 ng/ml“

a) Ferritin zu Baseline  $<$  418 ng/ml; b) Ferritin zu Baseline  $\geq$  418 ng/ml.

Tabelle 4-280: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Gefäßzugangsthrombose“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „Ferritin zu Baseline  $</\geq$  418 ng/ml“

Meta-Analyse - Zeit bis zur ersten Gefäßzugangsthrombose					
Subgruppe: Ferritin zu Baseline $</\geq$ 418 ng/ml, Interaktions-p-Wert: 0,0029					
Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	HR [95%-KI]	p-Wert
$<$ dem Median von Ferritin zu Baseline (418 ng/ml)					
Vadadustat	548	22 (4,0)	526 (96,0)	0,62 [0,36; 1,06]	0,0790
Darbepoetin	527	36 (6,8)	491 (93,2)		
$\geq$ dem Median von Ferritin zu Baseline (418 ng/ml)					
Vadadustat	1398	124 (8,9)	1274 (91,1)	1,55 [1,17; 2,06]	<b>0,0022</b>
Darbepoetin	1428	84 (5,9)	1344 (94,1)		
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum Hazard Ratio, Berechnung des Hazard Ratios mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>					
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall					

a)



b)

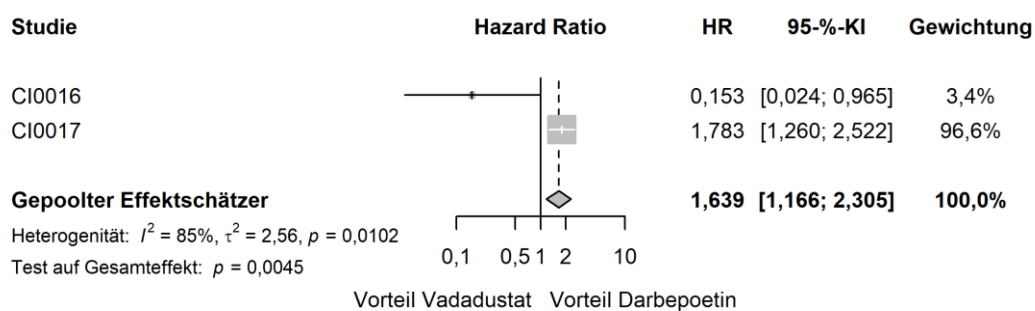


Abbildung 4-147: Forest Plots der Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Gefäßzugangsthrombose“ – Subgruppenmerkmal „Ferritin zu Baseline < / ≥ 754 ng/ml“

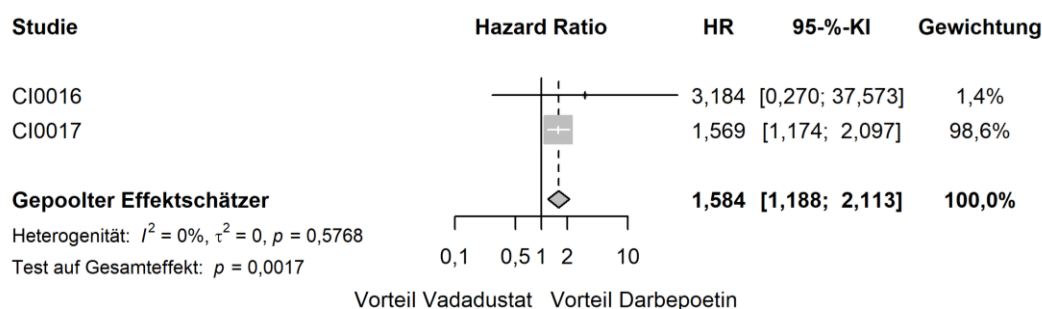
a) Ferritin zu Baseline < 754 ng/ml; b) Ferritin zu Baseline ≥ 754 ng/ml.

Tabelle 4-281: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Gefäßzugangsthrombose“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „Ferritin zu Baseline < / ≥ 754 ng/ml“

Zeit bis zur ersten Gefäßzugangsthrombose					
Subgruppe: Ferritin zu Baseline < / ≥ 754 ng/ml, Interaktions-p-Wert: 0,0099					
Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	HR [95%-KI]	p-Wert
< dem Median von Ferritin zu Baseline (754 ng/ml)					
Vadadustat	1033	54 (5,2)	979 (94,8)	0,85 [0,59; 1,22]	0,3846
Darbepoetin	1044	66 (6,3)	978 (93,7)		

Zeit bis zur ersten Gefäßzugangsthrumbose					
Subgruppe: Ferritin zu Baseline $</\geq$ 754 ng/ml, Interaktions-p-Wert: 0,0099					
Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	HR [95%-KI]	p-Wert
$\geq$ dem Median von Ferritin zu Baseline (754 ng/ml)					
Vadadustat	913	92 (10,1)	821 (89,9)	1,64 [1,17; 2,30]	<b>0,0045</b>
Darbepoetin	911	54 (5,9)	857 (94,1)		
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum Hazard Ratio, Berechnung des Hazard Ratios mittels Meta-Analyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>					
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall					

a)



b)

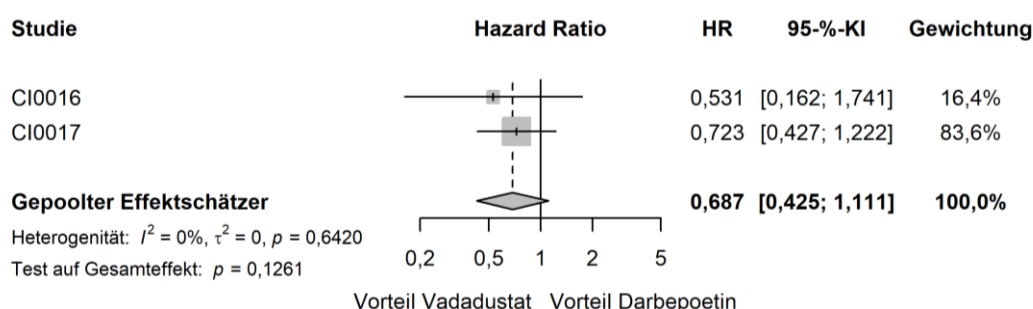


Abbildung 4-148: Forest Plots der Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Gefäßzugangsthrumbose“ – Subgruppenmerkmal „Ziel-Hb-Wert“

a) Ziel-Hb-Wert: 10,0 – 11,0 g/dl (USA); b) Ziel-Hb-Wert: 10,0 – 12,0 g/dl (EU und Rest der Welt).

Tabelle 4-282: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Gefäßzugangstherapie“ im Rahmen der Meta-Analyse – Subgruppenmerkmal „Ziel-Hb-Wert“

<b>Meta-Analyse - Zeit bis zur ersten Gefäßzugangstherapie</b>					
<b>Subgruppe: Ziel-Hb-Wert, Interaktions-p-Wert: 0,0035</b>					
<b>Behandlung</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>Zensiert (%)</b>	<b>HR [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
10,0 – 11,0 g/dl (USA)					
Vadadustat	1180	119 (10,1)	1061 (89,9)	1,58 [1,19; 2,11]	<b>0,0017</b>
Darbepoetin	1181	79 (6,7)	1102 (93,3)		
10,0 – 12,0 g/dl (EU und Rest der Welt)					
Vadadustat	767	27 (3,5)	740 (96,5)	0,69 [0,43; 1,11]	0,1261
Darbepoetin	774	41 (5,3)	733 (94,7)		
<i>Post-hoc Analyse: Berechnung des p-Werts mittels Normalverteilungsapproximation korrespondierend zum Hazard Ratio, Berechnung des Hazard Ratios mittels Metaanalyse mit festen Effekten, Berechnung des KI mittels Normalverteilungsapproximation.</i>					
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall					

#### **4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT**

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

Für die Nutzenbewertung wurden die beiden INNO<sub>2</sub>VATE-Studien CI-0016 und CI-0017 berücksichtigt.

##### ***Quellen für die Studie CI-0016***

- Studienbericht CI-0016 [45]
- MACE-Bericht INNO<sub>2</sub>VATE (CI-0016/-0017) [46]
- Publikationen [17, 35-38]
- Registereinträge [39-41]

##### ***Quellen für die Studie CI-0017***

- Studienbericht CI-0017 [47]
- MACE-Bericht INNO<sub>2</sub>VATE (CI-0016/-0017) [46]
- Publikationen [17, 35-38]
- Registereinträge [42-44]

## 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 4.3.1.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

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

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

#### 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 4-283: 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
Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.					

##### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-284: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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

Tabelle 4-285: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.	

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

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

Tabelle 4-286: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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 4-287: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	
Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.	

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei



*an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:*

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

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

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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

#### **4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT**

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

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

#### **4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT**

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

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

#### 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 4.3.1.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie***

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

Nicht zutreffend.

##### 4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

*Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 4-288: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>
Nicht zutreffend.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

**4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien**

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

Tabelle 4-289: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein
Nicht zutreffend.					

**4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien**

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

Tabelle 4-290: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
Nicht zutreffend.	

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

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

Tabelle 4-291: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>
Nicht zutreffend.				

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.*

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

#### **4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

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

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien**

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

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.3 Weitere Untersuchungen**

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

#### **4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1.1 zur*

**Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie**

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

**Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-292: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein
Nicht zutreffend.					

**4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen**

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

Tabelle 4-293: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt; – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
	Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

**4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen**

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

Nicht zutreffend.

**4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen**

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

Nicht zutreffend.

#### 4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

##### 4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Für die vorliegende Nutzenbewertung von Vadadustat, welches bei Erwachsenen zur Behandlung von symptomatischer Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung (CKD, *chronic kidney disease*), die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten, angewendet wird, werden die beiden INNO<sub>2</sub>VATE-Studien CI-0016 und CI-0017 sowie deren meta-analytische Zusammenfassung herangezogen.

Bei den beiden eingeschlossenen Studien handelt es sich um randomisierte, offene, aktiv-kontrollierte Phase-III-Studien zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von oralem Vadadustat im direkten Vergleich zu Darbepoetin für die Therapie der Anämie bei erwachsenen dialysepflichtigen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (DD-CKD). Die Einzelstudien entsprechen gemäß § 5 Abs. 6 AM-NutzenV der Evidenzstufe Ib, ihre meta-analytische Zusammenfassung der höchstmöglichen Evidenzstufe Ia (Tabelle 4-294) [20].

Tabelle 4-294: Definition der Evidenzstufen nach AM-NutzenV [20]

Evidenzstufe	Definition
Ia	Systematische Übersichtsarbeiten von Studien der Evidenzstufe Ib
Ib	Randomisierte klinische Studien
IIa	Systematische Übersichtsarbeiten der Evidenzstufe Ib
IIb	Prospektiv vergleichende Kohortenstudien
III	Retrospektiv vergleichende Studien
IV	Fallserien und andere nicht vergleichende Studien
V	Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologischen Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte, nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Konsensuskonferenzen und Berichte von Expertenkomitees

Die in die Studien CI-0016 und CI-0017 eingeschlossenen Patientenpopulationen entsprechen dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Vadadustat. Obwohl Anämie-Symptome nicht als Einschlusskriterium formuliert waren, lässt die beim Studieneinschluss bestehende ESA-Therapie (zugelassen für die Behandlung der symptomatischen Anämie) bei einem Großteil der Patienten sowie die in den Einschlusskriterien beider Studien formulierten geringen Hb-Werte auf das Vorliegen von Anämie-Symptomen rückschließen.

Die Behandlung der Patienten mit Vadadustat (Vafseo<sup>®</sup>) bzw. der zVT Darbepoetin (Aranesp<sup>®</sup>) erfolgte in Prüfzentren in den USA gemäß der US-amerikanischen Produktinformation bzw. gemäß der europäischen SmPC in Prüfzentren außerhalb der USA. Dabei betrug die



Ziel-Hb-Werte 10,0 bis 11,0 g/dl in den USA und 10,0 bis 12,0 g/dl außerhalb der USA. Da die Ziel-Hb-Werte in den USA somit innerhalb der in Europa geltenden Ziel-Werte lagen, kann eine Untertherapie der US-amerikanischen Patienten ausgeschlossen werden. Zudem zeigten sich im Rahmen der durchgeführten Subgruppenanalysen keine relevanten Effektmodifikationen durch die Subgruppenmerkmale „Region“ und „Ziel-Hb-Wert“ (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.2).

Aufgrund der unterschiedlichen Darreichungsformen und Behandlungsfrequenzen erfolgte keine Verblindung der Patienten und der direkt behandelnden Personen. Das offene Studiendesign führt im vorliegenden Kontext zu keiner relevanten Erhöhung des Verzerrungspotenzials, da der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie anhand von objektiven Laborwerten erhoben wurde. Darüber hinaus beinhaltete die Studie eine verblindete Beurteilung von MACE durch den Einsatz eines unabhängigen Datenüberwachungskomitees. Weiterhin folgten beide Behandlungsgruppen einem identischen Zeitplan für Besuche, Verfahren und Bewertungen. Des Weiteren waren die Studienteams des Sponsors und des Auftragsforschungsinstituts verblindet, um Verzerrungen weiter zu minimieren. Außerdem blieb das Endpunktbewertungskomitee während des gesamten Studienverlaufs verblindet. Infolgedessen wird eine Verblindung der Patienten und behandelnden Personen im Rahmen der vorliegenden Studien nicht als wesentlich betrachtet. Sonstige, endpunktübergreifende Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, wurden nicht identifiziert. Insgesamt betrachtet wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für beide Studien somit als niedrig eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2).

Zur Ableitung des Zusatznutzens von Vadadustat gegenüber Darbepoetin wurden patientenrelevante und valide Endpunkte in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und Sicherheit berücksichtigt, wobei die jeweiligen Verzerrungspotenziale in Abschnitt 4.3.1.3 differenziert auf Ebene der einzelnen Endpunkte diskutiert wurden. Die daraus folgenden Angaben zur Ergebnissicherheit, Einstufung der Beleglage sowie die jeweilige Zielgrößenkategorie sind in Tabelle 4-295 dargestellt.

Tabelle 4-295: Ergebnissicherheit, Einstufung der Beleglage und Zielgrößenkategorie für patientenrelevante Endpunkte

<b>Nutzendimension Endpunkt</b>	<b>Ergebnissicherheit</b> <i>hoch / mäßig / gering</i>	<b>Einstufung der Beleglage</b> <i>Beleg / Hinweis / Anhaltspunkt</i>	<b>Zielgrößenkategorie</b>
<b>Mortalität</b>			
Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache	Hoch	Beleg	Gesamt mortalität
Zeit bis zum kardiovaskulären Tod	Hoch	Beleg	Gesamt mortalität

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

<b>Nutzendimension Endpunkt</b>	<b>Ergebnissicherheit</b> <i>hoch / mäßig / gering</i>	<b>Einstufung der Beleglage</b> <i>Beleg / Hinweis / Anhaltspunkt</i>	<b>Zielgrößenkategorie</b>
<b>Morbidität</b>			
Anteil der Patienten, die zwischen Baseline und Woche 52 keine Erythrozytentransfusion erhalten haben	Hoch	Beleg	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
<b>Sicherheit – Allgemeine Sicherheit</b>			
UE (Gesamtrate)	Mäßig	Hinweis	Nicht-schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
Schwere UE (Gesamtrate)	Mäßig	Hinweis	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
SUE (Gesamtrate)	Hoch	Beleg	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE	Niedrig	Anhaltspunkt	Nicht-schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
<b>Sicherheit – UE von besonderem Interesse</b>			
Überempfindlichkeit	Hoch	Beleg	Nicht-schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
Hyperkaliämie			
Verschlechterung der Hypertonie			
Lebertoxizität			
Pulmonale Hypertonie			
Herzklappenerkrankung			
Erkrankung der Nebenniere			
Malignität			
Kongestives Herzversagen			
Netzhautbezogene UE			

<b>Nutzendimension</b> <b>Endpunkt</b>	<b>Ergebnissicherheit</b> <i>hoch / mäßig / gering</i>	<b>Einstufung der Beleglage</b> <i>Beleg / Hinweis / Anhaltspunkt</i>	<b>Zielgrößenkategorie</b>
<b>Sicherheit - Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)</b>			
Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis definiert als Tod jeglicher Ursache, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall	Hoch	Beleg	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
Zeit bis zum kardiovaskulären Tod, nicht-tödlichen Myokardinfarkt oder nicht-tödlichen Schlaganfall			
Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz			
Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis			
Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen			
Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis			
Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen			
Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Myokardinfarkt			
Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Schlaganfall			
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz			
Zeit bis zum Eintreten eines thromboembolischen Ereignisses			
Zeit bis zur ersten arteriellen Thrombose			
Zeit bis zur ersten tiefen Venenthrombose			

<i>Nutzendimension</i> <b>Endpunkt</b>	<b>Ergebnissicherheit</b> <i>hoch / mäßig / gering</i>	<b>Einstufung der Beleglage</b> <i>Beleg / Hinweis / Anhaltspunkt</i>	<b>Zielgrößenkategorie</b>
Zeit bis zur ersten Lungenembolie			
Zeit bis zur ersten Gefäßzugangsthrombose			
Hb: Hämoglobin; MACE: schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse ( <i>major adverse cardiovascular events</i> ); SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse			

Zusammenfassend liegen für die vorliegende Nutzenbewertung zwei randomisierte, kontrollierte Studien mit geringem Verzerrungspotenzial auf Studienebene sowie ihre meta-analytische Zusammenfassung vor. Zudem besteht für patientenrelevante Endpunkte, bis auf vereinzelte Ausnahmen, eine hohe Ergebnissicherheit. Somit ist in der Gesamtschau die Aussagekraft der dargestellten Nachweise als **Beleg** einzustufen [33].

#### **4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**

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

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

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

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

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

Vadadustat (Vafseo®) wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von symptomatischer Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung (CKD, *chronic kidney disease*), die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten [1].

Die Zulassung in der Indikation wurde am 24. April 2023 durch die Europäische Kommission erteilt [52]. Mit der Zulassung ist der medizinische Nutzen bereits belegt. Im vorliegenden Dossier wird der Zusatznutzen von Vadadustat gegenüber der zVT-Option „Darbepoetin alfa“ (kurz: Darbepoetin) dargestellt [2].

Das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Vadadustat werden im Folgenden anhand der Ergebnisse der Meta-Analyse der in beiden INNO<sub>2</sub>VATE-Studien CI-0016 und CI-0017 untersuchten patientenrelevanten Endpunkten aus den Kategorien Mortalität, Morbidität und Sicherheit bestimmt (Tabelle 4-296).

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

Tabelle 4-296: Zusammenfassung des Behandlungseffektes von Vadadustat im Vergleich zu Darbepoetin für patientenrelevante Endpunkte in den Studien CI-0016, CI-0017 sowie der Meta-Analyse

Nutzendimension Endpunkt	Effektschätzer			Zusatznutzen	
	CI-0016	CI-0017	Meta-Analyse	Ausmaß	Wahrscheinlichkeit
<b>Mortalität</b>					
Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache	HR [95%-KI]: 0,78 [0,39; 1,56] p-Wert: 0,5115	HR [95%-KI]: 0,96 [0,82; 1,14] p-Wert: 0,5811	HR [95%-KI]: 0,95 [0,81; 1,12] p-Wert: 0,5482	Zusatznutzen nicht belegt	-
Zeit bis zum kardiovaskulären Tod	HR [95%-KI]: 1,10 [0,45; 2,67] p-Wert: 0,9527	HR [95%-KI]: 0,96 [0,76; 1,20] p-Wert: 0,6281	HR [95%-KI]: 0,96 [0,77; 1,20] p-Wert: 0,7525	Zusatznutzen nicht belegt	-
<b>Morbidität</b>					
Anteil der Patienten, die zwischen Baseline und Woche 52 keine Erythrozytentransfusion erhalten haben	RR [95%-KI]: 0,98 [0,92; 1,05] p-Wert: 0,6422	RR [95%-KI]: 1,00 [0,97; 1,03] p-Wert: 0,9331	RR [95%-KI]: 1,00 [0,97; 1,02] p-Wert: 0,9243	Zusatznutzen nicht belegt	-
<b>Sicherheit – Allgemeine Sicherheit<sup>1</sup></b>					
UE (Gesamtrate)	RR [95%-KI]: 0,97 [0,89; 1,06] p-Wert: 0,5511	RR [95%-KI]: 0,99 [0,96; 1,01] p-Wert: 0,2773	RR [95%-KI]: 0,99 [0,96; 1,01] p-Wert: 0,2297	Zusatznutzen nicht belegt	-
Schwere UE (Gesamtrate)	RR [95%-KI]: 0,97 [0,73; 1,29] p-Wert: 0,8207	RR [95%-KI]: 0,94 [0,87; 1,02] p-Wert: 0,1244	RR [95%-KI]: 0,94 [0,88; 1,02] p-Wert: 0,1235	Zusatznutzen nicht belegt	-

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

Nutzendimension Endpunkt	Effektschätzer			Zusatznutzen	
	CI-0016	CI-0017	Meta-Analyse	Ausmaß	Wahrscheinlichkeit
SUE (Gesamtrate)	RR [95%-KI]: 0,87 [0,71; 1,05] p-Wert: 0,1507	RR [95%-KI]: 0,94 [0,89; 0,99] p-Wert: <b>0,0287</b>	RR [95%-KI]: 0,93 [0,89; 0,99] p-Wert: <b>0,0127</b>	Geringer Zusatznutzen	Beleg
Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE	RR [95%-KI]: 2,60 [0,50; 13,60] p-Wert: 0,2422	RR [95%-KI]: 4,50 [2,79; 7,26] p-Wert: < <b>0,0001</b>	RR [95%-KI]: 4,31 [2,72; 6,83] p-Wert: < <b>0,0001</b>	Schadenspotenzial	Anhaltspunkt
<b>Sicherheit – UE von besonderem Interesse<sup>2</sup></b>					
Überempfindlichkeit	RR [95%-KI]: 0,58 [0,26; 1,29] p-Wert: 0,1747	RR [95%-KI]: 0,94 [0,75; 1,17] p-Wert: 0,5768	RR [95%-KI]: 0,91 [0,73; 1,12] p-Wert: 0,3695	Zusatznutzen nicht belegt	-
Hyperkaliämie	RR [95%-KI]: 0,80 [0,33; 1,92] p-Wert: 0,6127	RR [95%-KI]: 0,80 [0,66; 0,98] p-Wert: <b>0,0288</b>	RR [95%-KI]: 0,80 [0,66; 0,97] p-Wert: <b>0,0252</b>	Geringer Zusatznutzen	Beleg
Verschlechterung der Hypertonie	RR [95%-KI]: 1,21 [0,82; 1,79] p-Wert: 0,3478	RR [95%-KI]: 0,80 [0,70; 0,93] p-Wert: <b>0,0027</b>	RR [95%-KI]: 0,84 [0,74; 0,96] p-Wert: <b>0,0132</b>	Geringer Zusatznutzen	Beleg
Lebertoxizität	RR [95%-KI]: 0,76 [0,33; 1,76] p-Wert: 0,5279	RR [95%-KI]: 0,97 [0,76; 1,23] p-Wert: 0,7842	RR [95%-KI]: 0,95 [0,76; 1,19] p-Wert: 0,6625	Zusatznutzen nicht belegt	-

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

Nutzendimension Endpunkt	Effektschätzer			Zusatznutzen	
	CI-0016	CI-0017	Meta-Analyse	Ausmaß	Wahrscheinlichkeit
Pulmonale Hypertonie	RR [95%-KI]: 0,35 [0,02; 6,65]  p-Wert: 0,4635	RR [95%-KI]: 0,90 [0,62; 1,31]  p-Wert: 0,5842	RR [95%-KI]: 0,89 [0,61; 1,29]  p-Wert: 0,5282	Zusatznutzen nicht belegt	-
Herzklappenerkrankung	RR [95%-KI]: 0,40 [0,08; 2,02]  p-Wert: 0,2505	RR [95%-KI]: 0,88 [0,59; 1,30]  p-Wert: 0,5170	RR [95%-KI]: 0,84 [0,57; 1,23]  p-Wert: 0,3730	Zusatznutzen nicht belegt	-
Erkrankung der Nebenniere	Es traten keine UE von besonderem Interesse zu „Erkrankung der Nebenniere“ ein.	RR [95%-KI]: 0,99 [0,14; 7,13]  p-Wert: 0,9910	-	Zusatznutzen nicht belegt	-
Malignität	RR [95%-KI]: 0,39 [0,07; 2,12]  p-Wert: 0,2566	RR [95%-KI]: 0,74 [0,51; 1,08]  p-Wert: 0,1181	RR [95%-KI]: 0,72 [0,50; 1,04]  p-Wert: 0,0788	Zusatznutzen nicht belegt	-
Kongestives Herzversagen	RR [95%-KI]: 1,21 [0,55; 2,69]  p-Wert: 0,6370	RR [95%-KI]: 0,85 [0,71; 1,03]  p-Wert: 0,1044	RR [95%-KI]: 0,87 [0,72; 1,05]  p-Wert: 0,1425	Zusatznutzen nicht belegt	-
Netzhautbezogene UE	RR [95%-KI]: 0,78 [0,18; 3,38]  p-Wert: 0,7426	RR [95%-KI]: 1,04 [0,63; 1,73]  p-Wert: 0,8694	RR [95%-KI]: 1,01 [0,63; 1,63]  p-Wert: 0,9614	Zusatznutzen nicht belegt	-



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

Nutzendimension Endpunkt	Effektschätzer			Zusatznutzen	
	CI-0016	CI-0017	Meta-Analyse	Ausmaß	Wahrscheinlichkeit
<b>Sicherheit - Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)</b>					
Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis definiert als Tod jeglicher Ursache, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall	HR [95%-KI]: 0,97 [0,54; 1,76]  p-Wert: 0,9950	HR [95%-KI]: 0,96 [0,83; 1,12]  p-Wert: 0,4748	HR [95%-KI]: 0,96 [0,83; 1,11]  p-Wert: 0,6039	Zusatznutzen nicht belegt	-
Zeit bis zum kardiovaskulären Tod, nicht-tödlichen Myokardinfarkt oder nicht-tödlichen Schlaganfall	HR [95%-KI]: 1,36 [0,67; 2,77]  p-Wert: 0,5210	HR [95%-KI]: 0,94 [0,78; 1,13]  p-Wert: 0,3875	HR [95%-KI]: 0,96 [0,80; 1,15]  p-Wert: 0,6646	Zusatznutzen nicht belegt	-
Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	HR [95%-KI]: 1,13 [0,66; 1,93]  p-Wert: 0,5872	HR [95%-KI]: 0,94 [0,82; 1,08]  p-Wert: 0,3008	HR [95%-KI]: 0,95 [0,83; 1,09]  p-Wert: 0,4943	Zusatznutzen nicht belegt	-
Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis	HR [95%-KI]: 0,96 [0,60; 1,53]  p-Wert: 0,8564	HR [95%-KI]: 1,00 [0,89; 1,14]  p-Wert: 0,7992	HR [95%-KI]: 1,00 [0,89; 1,13]  p-Wert: 0,9950	Zusatznutzen nicht belegt	-
Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen	HR [95%-KI]: 1,04 [0,62; 1,74]  p-Wert: 0,8875	HR [95%-KI]: 0,96 [0,83; 1,10]  p-Wert: 0,3720	HR [95%-KI]: 0,96 [0,84; 1,10]  p-Wert: 0,5546	Zusatznutzen nicht belegt	-

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

Nutzendimension Endpunkt	Effektschätzer			Zusatznutzen	
	CI-0016	CI-0017	Meta-Analyse	Ausmaß	Wahrscheinlichkeit
Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis	HR [95%-KI]: 0,90 [0,54; 1,49] p-Wert: 0,6625	HR [95%-KI]: 1,03 [0,90; 1,17] p-Wert: 0,9028	HR [95%-KI]: 1,02 [0,90; 1,16] p-Wert: 0,7603	Zusatznutzen nicht belegt	-
Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis plus ein thromboembolisches Ereignis mit Ausnahme von Gefäßzugangsthrombosen	HR [95%-KI]: 0,88 [0,49; 1,57] p-Wert: 0,6638	HR [95%-KI]: 0,97 [0,83; 1,12] p-Wert: 0,4855	HR [95%-KI]: 0,96 [0,83; 1,11] p-Wert: 0,5789	Zusatznutzen nicht belegt	-
Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Myokardinfarkt	HR [95%-KI]: 1,54 [0,34; 6,88] p-Wert: 0,3966	HR [95%-KI]: 0,94 [0,69; 1,28] p-Wert: 0,5640	HR [95%-KI]: 0,96 [0,71; 1,30] p-Wert: 0,8008	Zusatznutzen nicht belegt	-
Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Schlaganfall	HR [95%-KI]: 1,68 [0,31; 9,22] p-Wert: 0,6385	HR [95%-KI]: 0,72 [0,44; 1,18] p-Wert: 0,1561	HR [95%-KI]: 0,77 [0,48; 1,23] p-Wert: 0,2753	Zusatznutzen nicht belegt	-
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	HR [95%-KI]: 1,78 [0,73; 4,37] p-Wert: 0,2468	HR [95%-KI]: 0,93 [0,67; 1,27] p-Wert: 0,5173	HR [95%-KI]: 1,00 [0,74; 1,34] p-Wert: 0,9765	Zusatznutzen nicht belegt	-
Zeit bis zum Eintreten eines thromboembolischen Ereignisses	HR [95%-KI]: 0,60 [0,23; 1,53] p-Wert: 0,2364	HR [95%-KI]: 1,25 [1,00; 1,58] p-Wert: 0,0792	HR [95%-KI]: 1,20 [0,96; 1,50] p-Wert: 0,1052	Zusatznutzen nicht belegt	-

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

Nutzendimension Endpunkt	Effektschätzer			Zusatznutzen	
	CI-0016	CI-0017	Meta-Analyse	Ausmaß	Wahrscheinlichkeit
Zeit bis zur ersten arteriellen Thrombose	Es traten keine arteriellen Thrombosen auf.	HR [95%-KI]: 1,96 [0,54; 7,17]  p-Wert: 0,3563	-	Zusatznutzen nicht belegt	-
Zeit bis zur ersten tiefen Venenthrombose	HR [95%-KI]: NA [NA; NA]  p-Wert: 0,1001	HR [95%-KI]: 0,89 [0,45; 1,78]  p-Wert: 0,7400	HR [95%-KI]: 0,89 [0,45; 1,78] <sup>3</sup>  p-Wert: 0,7448	Zusatznutzen nicht belegt	-
Zeit bis zur ersten Lungenembolie	HR [95%-KI]: NA [NA; NA]  p-Wert: 0,3253	HR [95%-KI]: 0,66 [0,21; 2,10]  p-Wert: 0,4151	HR [95%-KI]: 0,66 [0,21; 2,10] <sup>3</sup>  p-Wert: 0,4863	Zusatznutzen nicht belegt	-
Zeit bis zur ersten Gefäßzugangsthrombose	HR [95%-KI]: 0,88 [0,34; 2,30]  p-Wert: 0,7353	HR [95%-KI]: 1,30 [1,01; 1,67]  p-Wert: 0,0517	HR [95%-KI]: 1,27 [0,99; 1,62]  p-Wert: 0,0559	Zusatznutzen nicht belegt	-
<p>1) Auf eine Darstellung der UE, schweren UE und SUE auf Ebene der SOC und PT wird an dieser Stelle verzichtet. Die jeweiligen Ergebnisse sind in den Abschnitten 4.3.1.3.1.3.1.2 und 4.3.1.3.1.3.2.2 dargestellt.</p> <p>2) Unabhängig vom Schweregrad.</p> <p>3) Gewichtung der Studie CI-0017 zu 100 %.</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NA: nicht auswertbar; RR: Relatives Risiko; SUE: schwerwiegende UE; UE: unerwünschte Ereignisse</p>					

#### 4.4.2.1 Mortalität

In der Nutzendimension Mortalität zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Somit ist der Zusatznutzen nicht belegt.

#### 4.4.2.2 Morbidität

In der Nutzendimension Morbidität wurde der patientenrelevante Endpunkt „Anteil der Patienten, die zwischen Baseline und Woche 52 keine Erythrozytentransfusion erhalten haben“ untersucht. Erythrozytentransfusionen sollen im vorliegenden Anwendungsgebiet so weit wie möglich vermieden werden, um die mit einer Transfusion einhergehenden Risiken wie Transfusionsreaktionen und transfusionsassoziierte Infektionen zu reduzieren. Außerdem sollen bei Patienten, die für eine Organtransplantation in Frage kommen, Erythrozytentransfusionen möglichst vermieden werden, um das Risiko einer Alloimmunisierung zu minimieren [9]. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im oben genannten Endpunkt.

Den primären Endpunkt und wichtigsten sekundären Wirksamkeitsendpunkt stellten in beiden Studien die „Änderung des mittleren Hb-Wertes von Baseline zum primären Wirksamkeitszeitraum (Woche 24 bis 36)“ bzw. „Änderung des mittleren Hb-Wertes von Baseline zum sekundären Wirksamkeitszeitraum (Woche 40 bis 52)“ dar. Diese reflektieren die Hb-Wert-Korrektur, welche das zentrale Behandlungsziel im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellt [9, 10]. Da der G-BA im Zuge der Beratungsanforderung 2018-B-239 eine fehlende Patientenrelevanz festgestellt hatte, wurden die genannten Endpunkte im vorliegenden Dossier lediglich ergänzend dargestellt [2]. Die Nichtunterlegenheit von Vadadustat im Hinblick auf die Hb-Wert-Korrektur wurde im Rahmen der Zulassung durch die EMA bestätigt [11].

Basierend auf den Ergebnissen der Wirksamkeitsendpunkte zur Transfusionsfreiheit und Hb-Wert-Korrektur, besteht in der Gesamtschau eine **vergleichbare Wirksamkeit** von Vadadustat und dem aktuellen Therapiestandard ESA.

#### 4.4.2.3 Sicherheit

In den beiden Studien CI-0016 und CI-0017 sowie in der meta-analytischen Zusammenfassung zeigen sich keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede in Bezug auf die Gesamtraten der UE sowie der schweren UE.

Im Hinblick auf die Abbrüche der Studienmedikation aufgrund von UE zeigt sich in der Studie CI-0017 sowie in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Darbepoetin. Darüber hinaus sollte bei der Bewertung das hohe Verzerrungspotenzial auf Ebene des betrachteten Endpunktes beachtet werden. Basierend auf dem offenen Studiendesign ist davon auszugehen, dass die Wahrnehmung von UE und die Entscheidung über einen Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE durch das Wissen des jeweiligen Patienten bzw. Prüfarztes über die Behandlungszuteilung möglicherweise

beeinflusst wurde. So ging im Rahmen der Zulassung von Vadadustat ebenfalls die EMA davon aus, dass der Behandlungsunterschied auf das offene Studiendesign zurückgeführt werden kann [11]. Basierend auf den häufigsten Gründen für einen Abbruch der Medikation mit Vadadustat, vermutete die EMA im Rahmen der Zulassung, dass die Patienten es vorgezogen haben könnten, auf ein Produkt umzusteigen, dessen Wirkung und Dosierung bereits bekannt war [11].

Die Verzerrung könnte weiterhin dadurch verstärkt werden, dass mehr als ein Viertel der Patienten im Darbepoetin-Arm bereits vor Studienbeginn Darbepoetin erhielt. Somit war ein nicht unerheblicher Teil der Patienten bereits mit der Darbepoetin-Behandlung vertraut und tolerierte diese, wodurch die Wahrscheinlichkeit des Abbruchs der Studienmedikation bei diesen Patienten potenziell geringer war. Für eine Verzerrung des Behandlungseffektes in Bezug auf den betrachteten Endpunkt spricht zudem, dass sich die höhere Rate der Abbrüche der Studienmedikation aufgrund von UE nicht in einer höheren Gesamtrate der UE widerspiegeln. Somit wird insgesamt betrachtet das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Abbrüche der Studienmedikation aufgrund von UE“ als sehr hoch bewertet. Folglich wird die Beleglage als Anhaltspunkt eingestuft.

Im Endpunkt „SUE (Gesamtrate)“, welcher von hoher Patientenrelevanz ist, zeigt sich in der Studie CI-0017 (RR [95%-KI]: 0,94 [0,89; 0,99],  $p = 0,0287$ ) sowie in der meta-analytischen Zusammenfassung der Studien CI-0016 und CI-0017 (RR [95%-KI]: 0,93 [0,89; 0,99],  $p = 0,0127$ ) ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Vadadustat. In der Studie CI-0016 besteht zwar ein numerischer Vorteil, jedoch ist dieser statistisch nicht signifikant.

Im Gegensatz zum Endpunkt „Abbrüche der Studienmedikation aufgrund von UE“ wird das Verzerrungspotenzial für SUE als niedrig eingestuft. Anders als bei den Abbrüchen der Studienmedikation aufgrund von UE werden SUE nicht subjektiv, sondern objektiv anhand prädefinierter Kriterien erhoben. Infolgedessen ist nicht davon auszugehen, dass die Einordnung von SUE durch das Wissen des Endpunkterhebers über die Behandlungszuteilung beeinflusst wurde. Ebenfalls wurden keine weiteren Aspekte identifiziert, die zu einer Verzerrung hätten führen können. Demnach wird von einem geringen Verzerrungspotenzial und somit einer hohen Ergebnissicherheit in Bezug auf die Gesamtraten der SUE ausgegangen. Infolgedessen wird ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen für den vorliegenden Endpunkt abgeleitet.

Zudem zeigt sich, wie in Abschnitt 4.3.1.3.2.3.3.2 dargestellt, in der Studie CI-0017 sowie in der meta-analytischen Zusammenfassung für SUE auf Ebene der SOC ein signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Vadadustat im SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“. Dabei beträgt das RR [95%-KI] in der Studie CI-0017 0,66 [0,44; 0,98] ( $p = 0,0488$ ), in der Meta-Analyse 0,65 [0,44; 0,96] ( $p = 0,0299$ ).

Darüber hinaus zeigt sich für SUE auf Ebene der SOC ein signifikanter Vorteil für Vadadustat im SOC „Herzerkrankungen“ in der Studie CI-0017 (RR [95%-KI]: 0,84 [0,73; 0,96],

p = 0,0149) sowie in der Meta-Analyse (RR [95%-KI]: 0,85 [0,74; 0,97], p = 0,0154). Obwohl im Rahmen der Betrachtung MACE-bezogener Endpunkte keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede nachgewiesen wurden, bietet dieses Ergebnis einen ersten Hinweis auf eine Verbesserung der kardiovaskulären Sicherheit unter Vadadustat im Vergleich zu Darbepoetin.

Weiterhin wird eine Verbesserung der kardiovaskulären Sicherheit durch signifikante Vorteile von Vadadustat gegenüber Darbepoetin in den entsprechenden UE von besonderem Interesse verdeutlicht. Da die Erfassung der UE von besonderem Interesse mittels eines gezielten Fragebogens erfolgte, die Ergebnisse anschließend medizinisch überprüft wurden und somit eine objektive Beurteilung der Ereignisse sichergestellt war, wird das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte als gering und die Ergebnissicherheit folglich als hoch eingestuft.

Zum einen zeigt sich dabei sowohl in der Studie CI-0017 als auch in der Meta-Analyse ein signifikanter Behandlungsunterschied für das UE von besonderem Interesse „Hyperkaliämie“ (RR [95%-KI]: 0,80 [0,66; 0,98], p = 0,0288 in der Studie CI-0017; RR [95%-KI]: 0,80 [0,66; 0,97], p = 0,0252 in der Meta-Analyse). Bei einer Hyperkaliämie handelt es sich um eine potenziell lebensbedrohliche Elektrolytstörung, bei der ein erhöhter Kaliumspiegel im Blut vorliegt und welche eine häufige Komplikation bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung darstellt [53]. Im Rahmen einer retrospektiven Kohortenstudie in Japan, welche knapp 170.000 CKD-Patienten umfasste, wurde gezeigt, dass hyperkaliämische Patienten unter anderem ein erhöhtes Risiko für Tod, Hospitalisierungen wegen kardialer Ereignisse und Herzinsuffizienz aufweisen [54]. Diese Ergebnisse werden durch die Ergebnisse einer in Deutschland durchgeführten Kohortenstudie mit über 55.000 CKD-Patienten bestätigt. Hier wurde ebenfalls eine erhöhte Mortalitätsrate sowie vermehrte schwere kardiovaskuläre Ereignisse bei hyperkaliämischen Patienten nachgewiesen [55]. Somit ist davon auszugehen, dass das verringerte Risiko für eine Hyperkaliämie bei mit Vadadustat behandelten Patienten langfristig zu einer Verringerung des Mortalitätsrisikos sowie des Risikos für schwere kardiovaskuläre Ereignisse beiträgt.

Zum anderen zeigt sich ein signifikanter Behandlungsunterschied für das UE von besonderem Interesse „Verschlechterung der Hypertonie“ in der Studie CI-0017 (RR [95%-KI]: 0,80 [0,70; 0,93], p = 0,0027) sowie in der Meta-Analyse (RR [95%-KI]: 0,84 [0,74; 0,96], p = 0,0132).

Bei Patienten mit DD-CKD ist die Hypertonie mit etwa 90 % hoch prävalent und stellt dabei den stärksten Treiber der erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität in dieser Patientengruppe dar [56]. Zudem stellt die Hypertonie eine bekannte Nebenwirkung von ESA wie Darbepoetin dar und trägt somit zur Erhöhung des kardiovaskulären Risikos durch eine ESA-Therapie bei [3, 4, 30, 31]. Zu den möglichen Folgeerkrankungen bzw. -ereignissen einer Hypertonie zählen beispielsweise eine Herzinsuffizienz, eine Herzmuskelhypertrophie, ein Herzinfarkt sowie ein Schlaganfall.

Mit einer Verschlechterung der Hypertonie steigt auch das kardiovaskuläre Risiko sowie das Mortalitätsrisiko [57, 58]. Folglich lässt sich schlussfolgern, dass die statistisch signifikant seltener auftretende Verschlechterung der Hypertonie bei Vadadustat im Vergleich zu

Darbepoetin behandelten Patienten langfristig zu einer Verbesserung der kardiovaskulären Sicherheit führt.

Basierend auf den Ergebnissen der genannten Sicherheitsendpunkte wird für die Nutzendimension Sicherheit ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen** abgeleitet.

#### 4.4.2.4 Weitere Aspekte

Neben den bereits genannten Vorteilen bietet die Therapie mit Vadadustat weitere positive Aspekte hinsichtlich der Anwenderfreundlichkeit und somit der Compliance.

Bei einer Behandlung mit dem aktuellen Therapiestandard ESA besteht die Notwendigkeit einer intravenösen bzw. subkutanen Verabreichung [3, 4, 6-8, 31]. Im Gegensatz dazu bieten HIF-PHI wie Vadadustat den Vorteil einer einfacheren Anwendung durch die Verfügbarkeit einer oralen Therapieoption [1]. Als orale Therapie erfordert Vadadustat im Gegensatz zu ESA keine qualifizierte Pflegekraft zur Verabreichung oder Unterstützung der Selbstverabreichung. Daraus resultiert neben einer Zeitersparnis für Patienten und Pflegekräfte eine Kostenersparnis für das Gesundheitssystem. Darüber hinaus wird im Rahmen der oralen Gabe ein Kontaminationsrisiko sowie infektiöser Abfall vermieden. Schließlich sind bei Vadadustat keine besonderen Lagerbedingungen erforderlich, während im Fall der ESA eine Kühlkettenabhängigkeit besteht [1, 3, 4, 6-8, 31].

Neben der vereinfachten Anwendung bietet Vadadustat im Vergleich zu einer ESA-Therapie eine einfachere Dosiseinstellung und Dauertherapie der Anämie. Zum einen wird unter Vadadustat im Vergleich zur ESA-Therapie eine geringere Anzahl an Titrationsschritten benötigt [1, 3, 4, 6-8, 31]. Zum anderen zeigt sich im Rahmen der INNO<sub>2</sub>VATE-Studien eine reduzierte Häufigkeit der Dosisanpassungen aufgrund von Hb-Werten außerhalb des Zielbereiches während der Erhaltungstherapie mit Vadadustat im Vergleich zum ESA Darbepoetin [45, 47]. Anpassungen der Dosierung von Vadadustat bzw. ESA wie Darbepoetin werden allgemein mit dem Ziel vorgenommen, den Hb-Wert im Zielbereich zu halten [1, 4]. Unter einer ESA-Therapie besteht ein Risikopotenzial für sprunghafte Anstiege des Hb-Wertes und erreichte Hb-Werte über dem Zielbereich, welche mit unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen sowie erhöhter kardiovaskulärer Mortalität assoziiert werden [25, 59]. Demzufolge indiziert die geringere Schwankungsbreite der Hb-Konzentrationen während einer Vadadustat-Behandlung eine langfristige Reduktion des kardiovaskulären Risikos im Vergleich zur zVT.

Schließlich bietet Vadadustat auch im Vergleich zum bereits im vorliegenden Anwendungsgebiet nutzenbewerteten HIF-PHI Roxadustat eine höhere Compliance. Diese basiert auf der Einfachheit der täglichen Gabe, statt einer Gabe alle zwei Tage, sowie einer einfacheren Dosiseinstellung aufgrund einer geringeren Anzahl an Titrationsschritten [1, 30]. Weiterhin bestehen beim Beginn einer Therapie mit Vadadustat, anders als bei Roxadustat, keine Bedenken hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse bei der Umstellung von einem ESA. Im Gegensatz zu Roxadustat kann Vadadustat somit auch bei Patienten eingesetzt werden, die bereits eine ESA-Therapie erhalten [1, 30].

#### 4.4.2.5 Gesamtbetrachtung zur Ableitung des Zusatznutzens von Vadadustat (Vafseo®)

Die Ergebnisse der im vorliegenden Dossier dargestellten Studien CI-0016 und CI-0017 sowie ihrer meta-analytischen Zusammenfassung belegen die vergleichbare Wirksamkeit sowie die verbesserte Sicherheit von Vadadustat im Vergleich zu Darbepoetin für die Behandlung von symptomatischer Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung (CKD, *chronic kidney disease*) bei Erwachsenen, die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten.

Eine renale Anämie ist durch eine verminderte Produktion von Erythrozyten (Erythropoese) charakterisiert. Sie wird hauptsächlich durch eine verminderte Synthese von EPO durch die erkrankte Niere sowie eine verringerte Eisenverfügbarkeit verursacht [12, 13].

Durch die Gabe von ESA, welche den aktuellen Therapiestandard im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellen, wird dem Organismus exogenes EPO hinzugefügt und somit der Mangel an endogenem EPO ausgeglichen. Neben der verminderten Synthese von EPO ist bei Patienten mit CKD jedoch häufig ebenfalls ein funktioneller Eisenmangel zu beobachten [14]. Das bedeutet, dass grundsätzlich genügend Speichereisen im Körper vorhanden ist, aber nicht genügend Eisen für die Erythropoese zur Verfügung steht. Dabei weisen die betroffenen Patienten eine erhöhte Hepcidin-Konzentration im Organismus auf. Diese wird durch eine durch proinflammatorische Zytokine vermittelte erhöhte Hepcidin-Produktion bei gleichzeitig verminderter Hepcidin-Ausscheidung aufgrund der beeinträchtigten Nierenfunktion verursacht [12]. Die erhöhte Hepcidin-Konzentration bei Patienten mit CKD hat zur Folge, dass weniger Eisen aus der Nahrung und den Eisenspeichern freigesetzt und für die Erythropoese genutzt werden kann [12, 60]. Ein funktioneller Eisenmangel kann weder durch die Gabe von ESA noch durch eine zusätzliche Eisensubstitution ausgeglichen werden. Infolgedessen stellt ein funktioneller Eisenmangel die Hauptursache für ESA-Hyporesponsivität dar [15].

Der HIF-PHI Vadadustat steigert hingegen sowohl die Synthese von EPO und wirkt gleichzeitig dem funktionellen Eisenmangel entgegen, da es bereits an einem früheren Zeitpunkt in die Erythropoese eingreift [16]. Vadadustat inhibiert die Prolyl-Hydroxylase (PH), was die Stabilisierung des Transkriptionsfaktors Hypoxie-indizierter Faktor (HIF) und somit eine verstärkte Expression von Genen zur Folge hat, welche neben einer erhöhten endogenen EPO-Synthese auch eine erhöhte Eisenverfügbarkeit vermitteln. Die beschriebene Steigerung der Eisenverfügbarkeit durch Vadadustat wurde ebenfalls in den beiden INNO<sub>2</sub>VATE-Studien CI-0016 und CI-0017 erfolgreich nachgewiesen. Dabei wurde gezeigt, dass unter der Behandlung mit Vadadustat die Konzentration von Hepcidin und des Eisenspeicherproteins Ferritin im Serum sank, während der Eisengehalt und die Eisenbindungskapazität des Blutes zunahm [17].

Durch die erhöhte Verfügbarkeit von EPO und Eisen soll die Korrektur des Hb-Wertes und somit das primäre Behandlungsziel im vorliegenden Anwendungsgebiet erreicht werden. Diese wurde im Rahmen der beiden INNO<sub>2</sub>VATE-Studien CI-0016 und CI-0017 anhand des primären und wichtigsten sekundären Endpunktes untersucht. Da der G-BA im Zuge der Beratungsanforderung 2018-B-239 die fehlende Patientenrelevanz festgestellt hatte, wurden die genannten Endpunkte im vorliegenden Dossier lediglich ergänzend dargestellt [2]. Dabei



zeigen sich keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Zudem wurde die Nichtunterlegenheit von Vadadustat im Hinblick auf Hb-Wert-Korrektur im Rahmen der Zulassung durch die EMA bestätigt [11].

Darüber hinaus wurde in den Studien CI-0016 und CI-0017 die langfristige Freiheit von Erythrozytentransfusionen untersucht, welche vom G-BA als patientenrelevant eingestuft wurde [2]. Dabei wurde ebenfalls keine Unterschiede zwischen Vadadustat und Darbepoetin behandelten Patienten festgestellt.

Folglich besteht in der Gesamtschau eine **vergleichbare Wirksamkeit** von Vadadustat und dem Therapiestandard ESA.

Im Hinblick auf die Sicherheit von Vadadustat zeigt sich zwar ein signifikanter Vorteil für Darbepoetin in Bezug auf die Abbrüche der Studienmedikation aufgrund von UE, jedoch ist die Ergebnissicherheit aufgrund des sehr hohen Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene nur gering. Infolgedessen wird das abgeleitete Schadenpotenzial als geringfügig erachtet.

Demgegenüber steht ein signifikanter Vorteil für Vadadustat bei der Gesamtrate der SUE, welche von hoher Patientenrelevanz ist und nur ein geringes Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene aufweist. Somit ist die Ergebnissicherheit für die Gesamtrate der SUE, anders als für die Abbrüche der Studienmedikation aufgrund von UE, als hoch einzustufen. Folglich besteht im Hinblick auf die Gesamtrate der SUE ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen.

Darüber hinaus bestehen signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten von Vadadustat in den beiden UE von besonderem Interesse „Hyperkaliämie“ und „Verschlechterung der Hypertonie“. Dabei ist ebenfalls von einem geringen Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene und somit einer hohen Ergebnissicherheit auszugehen. Folglich liegt im Hinblick auf die beiden genannten UE von besonderem Interesse ebenfalls ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen vor. Die signifikanten Vorteile in den UE von besonderem Interesse „Hyperkaliämie“ und „Verschlechterung der Hypertonie“ deuten gemeinsam mit dem oben genannten signifikanten Vorteil für Vadadustat im SOC „Herzerkrankungen“ im Rahmen der SUE auf eine langfristige Verringerung der kardiovaskulären Risiken im Vergleich zum Therapiestandard ESA hin.

Auf ein langfristig verringertes kardiovaskuläres Risiko unter Vadadustat deutet ebenfalls die im Rahmen der INNO<sub>2</sub>VATE-Studien erfasste verringerte Häufigkeit der Dosisanpassungen und folglich reduzierte Hb-Wert-Variabilität während der Erhaltungstherapie hin [25, 45, 47, 59]. Im Gegensatz zur Behandlung mit Vadadustat, besteht bei einer ESA-Therapie ein Risikopotenzial für unkontrollierte, sprunghafte Anstiege der Hb-Werte, welche zu Hb-Werten oberhalb des Zielbereiches führen können. Dabei werden sowohl übermäßig rasche Hb-Wert-Steigerungen als auch Hb-Werte oberhalb des Zielbereiches mit einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität assoziiert [25, 59]. Folglich indiziert die geringere Schwankungsbreite der Hb-Werte unter Vadadustat eine langfristige Reduktion des kardiovaskulären Risikos im Vergleich zum Therapiestandard ESA.

In der Gesamtschau besteht in der Nutzendimension **Sicherheit ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen.**

### **Fazit**

Unter Berücksichtigung der Nichtunterlegenheit in Bezug auf die Wirksamkeit in Kombination mit dem vorliegenden Beleg für einen geringen Zusatznutzen für die Sicherheit, liegt für Vadadustat (Vafseo®) zur Behandlung der symptomatischen Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung (CKD, *chronic kidney disease*) bei Erwachsenen, die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten, ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen** gegenüber der zVT Darbepoetin vor.

#### 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 4-297: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit symptomatischer Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung (CKD, <i>chronic kidney disease</i> ), die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten	Beleg für einen geringen Zusatznutzen

## 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend, da kein indirekter Vergleich durchgeführt wurde.

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

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

Nicht zutreffend, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien oder weitere Untersuchungen herangezogen wurden.

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

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

Nicht zutreffend, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung vorliegen.

### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>36</sup>, Molenberghs 2010<sup>37</sup>).

<sup>36</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>37</sup> 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.

Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>38</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>39</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

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

Nicht zutreffend, da keine Surrogatendpunkte herangezogen wurden.

---

<sup>38</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

<sup>39</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

## 4.6 Referenzliste

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

1. MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG (2023): Vafseo 150 mg / 300 mg / 450 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: April 2024 [Zugriff: 05.05.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV – Beratungsanforderung 2018-B-239 – Vadadustat zur Behandlung der Anämie bei chronischer Nierenerkrankung (CKD) [VERTRAULICH].
3. Roche Registration GmbH (2007): MIRCERA®; Fachinformation. Stand: Dezember 2023 [Zugriff: 03.04.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Amgen Europe B.V. (2001): Aranesp® 10/20/30/40/50/60/80/100/130/150/300/500 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: Februar 2021 [Zugriff: 30.10.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Janssen-Cilag GmbH (1994): ERYPO® FS 1000 I.E./0,5 ml/ 2000 I.E./0,5 ml/ 3000 I.E./0,3 ml/ 4000 I.E./0,4 ml/ 10 000 I.E./ml/ 40 000 I.E./ml; Fachinformation. Stand: Juni 2021 [Zugriff: 27.12.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. STADA Arzneimittel AG (2007): SILAPO®; Fachinformation. Stand: November 2020 [Zugriff: 26.12.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. Roche Registration GmbH (1997): NeoRecormon® Fertigspritzen; Fachinformation. Stand: November 2022 [Zugriff: 26.12.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. Ratiopharm GmbH (2009): Eporatio Injektionslösung in Fertigspritze; Fachinformation. Stand: September 2023 [Zugriff: 26.12.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group (2012): KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements*; 2:279–335.
10. Mikhail A, Brown C, Williams JA, Mathrani V, Shrivastava R, Evans J, et al. (2017): Renal association clinical practice guideline on Anaemia of Chronic Kidney Disease. *BMC Nephrol*; 18(1):345.
11. European Medicines Agency (EMA) (2023): Assessment report: Vafseo - International non-proprietary name: vadadustat - Procedure No. EMEA/H/C/005131/0000. [Zugriff: 11.03.2024]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vafseo-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vafseo-epar-public-assessment-report_en.pdf).
12. Panwar B, Gutiérrez OM (2016): Disorders of Iron Metabolism and Anemia in Chronic Kidney Disease. *Semin Nephrol*; 36(4):252-61.
13. Portoles J, Martin L, Broseta JJ, Cases A (2021): Anemia in Chronic Kidney Disease: From Pathophysiology and Current Treatments, to Future Agents. *Front Med (Lausanne)*; 8:642296.
14. Kuriyama S, Maruyama Y, Honda H (2020): A new insight into the treatment of renal anemia with HIF stabilizer. *Renal Replacement Therapy*; 6(1):63.

15. Wish JB (2020): Erythropoiesis-Stimulating Agent Hyporesponsiveness and Adverse Outcomes: Guilty as Charged? *Kidney Med*; 2(5):526-8.
16. Haase VH (2021): Hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitors in the treatment of anemia of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*; 11(1):8-25.
17. Koury MJ, Agarwal R, Chertow GM, Eckardt KU, Fishbane S, Ganz T, et al. (2022): Erythropoietic effects of vadadustat in patients with anemia associated with chronic kidney disease. *Am J Hematol*; 97(9):1178-88.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. [Zugriff: 19.12.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3280/VerfO\\_2023-07-20\\_iK\\_2023-11-08.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3280/VerfO_2023-07-20_iK_2023-11-08.pdf).
19. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc*; 94(4):451-5.
20. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2010): Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach §35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). [Zugriff: 18.12.2023]. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>.
21. Wintrich J, Ukena C, Mahfoud F, Marx N, Böhm M (2021): Therapie bei Diabetes und Niereninsuffizienz. *Der Kardiologe*; 15(2):133-9.
22. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2021): Chronic kidney disease: assessment and management. [Zugriff: 19.12.2023]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng203/resources/chronic-kidney-disease-assessment-and-management-pdf-66143713055173>.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Anlage IV zum Abschnitt H der Arzneimittel-Richtlinie: Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB i. V. m. § 17 AM-RL zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln. [Zugriff: 19.12.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/83-691-853/AM-RL-IV-Therapiehinweise\\_2023-10-27.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/83-691-853/AM-RL-IV-Therapiehinweise_2023-10-27.pdf).
24. McCullough PA, Barnhart HX, Inrig JK, Reddan D, Sapp S, Patel UD, et al. (2013): Cardiovascular toxicity of epoetin-alfa in patients with chronic kidney disease. *Am J Nephrol*; 37(6):549-58.
25. Fusco G, Hariri A, Vallarino C, Singh A, Yu P, Wise L (2017): A threshold trajectory was revealed by isolating the effects of hemoglobin rate of rise in anemia of chronic kidney disease. *Ther Adv Drug Saf*; 8(10):305-18.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Relugolix (Prostatakarzinom, fortgeschritten, hormonsensitiv). [Zugriff: 20.12.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9414/2023-04-06\\_AM-RL-XII\\_Relugolix\\_D-873\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9414/2023-04-06_AM-RL-XII_Relugolix_D-873_TrG.pdf).
27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sacubitril/Valsartan. [Zugriff: 20.12.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3823/2016-06-16\\_AM-RL-XII\\_Sacubitril\\_Valsartan\\_D-207\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3823/2016-06-16_AM-RL-XII_Sacubitril_Valsartan_D-207_TrG.pdf).

28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Alirocumab (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse). [Zugriff: 20.12.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5721/2019-05-02\\_AM-RL-XII\\_Alirocumab\\_D-409\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5721/2019-05-02_AM-RL-XII_Alirocumab_D-409_TrG.pdf).
29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dapagliflozin (Neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion LVEF > 40 %). [Zugriff: 20.12.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9717/2023-08-17\\_AM-RL-XII\\_Dapagliflozin\\_D-906\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9717/2023-08-17_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-906_TrG.pdf).
30. Astellas Pharma Europe B. V. (2021): Evrenzo™ 20 mg/50 mg/70 mg/100 mg/150 mg Filmtablette; Fachinformation. Stand: Juni 2023 [Zugriff: 12.03.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
31. MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG (2007): Abseamed®; Fachinformation. Stand: September 2019 [Zugriff: 08.01.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V, Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo, Wirkstoff: Sutimlimab. [Zugriff: 21.12.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6312/2023-01-01\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Sutimlimab\\_D-897.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6312/2023-01-01_Nutzenbewertung-G-BA_Sutimlimab_D-897.pdf).
33. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2023): Allgemeine Methoden Version 7.0 vom 19.09.2023. [Zugriff: 12.01.2024]. URL: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_version-7-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf).
34. Locatelli F, Olivares J, Walker R, Wilkie M, Jenkins B, Dewey C, et al. (2001): Novel erythropoiesis stimulating protein for treatment of anemia in chronic renal insufficiency. *Kidney Int*; 60(2):741-7.
35. Agarwal R, Anand S, Eckardt KU, Luo W, Parfrey PS, Sarnak MJ, et al. (2022): Overall Adverse Event Profile of Vadadustat versus Darbepoetin Alfa for the Treatment of Anemia Associated with Chronic Kidney Disease in Phase 3 Trials. *American Journal of Nephrology*; 53(10):701-10.
36. Eckardt KU, Agarwal R, Aswad A, Awad A, Block GA, Bacci MR, et al. (2021): Safety and Efficacy of Vadadustat for Anemia in Patients Undergoing Dialysis. *N Engl J Med*; 384(17):1601-12.
37. Eckardt KU, Agarwal R, Farag YM, Jardine AG, Khawaja Z, Koury MJ, et al. (2021): Global Phase 3 programme of vadadustat for treatment of anaemia of chronic kidney disease: Rationale, study design and baseline characteristics of dialysis-dependent patients in the INNO2VATE trials. *Nephrology Dialysis Transplantation*; 36(11):2039-48.
38. Sarnak MJ, Agarwal R, Boudville N, Chowdhury PCP, Eckardt KU, Gonzalez CR, et al. (2023): Vadadustat for treatment of anemia in patients with dialysis-dependent



- chronic kidney disease receiving peritoneal dialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*; 38(10):2358-67.
39. Akebia Therapeutics (2016): AKB-6548-CI-0016 - Phase 3, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Oral Vadadustat for the Correction or Maintenance Treatment of Anemia in Subjects With Incident Dialysis-Dependent Chronic Kidney Disease (DD-CKD) (INNO2VATE - CORRECTION/CONVERSION) - ClinicalTrials.gov (NCT02865850). Stand des Eintrags: 18.07.2022. [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02865850>
40. Akebia Therapeutics (2016): AKB-6548-CI-0016 - Phase 3, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Oral Vadadustat for the Correction or Maintenance Treatment of Anemia in Subjects with Incident Dialysis-Dependent Chronic Kidney Disease (DD-CKD) (INNO2VATE - CORRECTION/CONVERSION) - EU-CTR (2016-000838-21). [Zugriff: 02.04.2024]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-000838-21](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000838-21)
41. Akebia Therapeutics (2016): AKB-6548-CI-0016 - Phase 3, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Oral Vadadustat for the Correction or Maintenance Treatment of Anemia in Subjects With Incident Dialysis-Dependent Chronic Kidney Disease (DD-CKD) (INNO2VATE - CORRECTION/CONVERSION) - WHO ICTRP (NCT02865850). Stand des Eintrags: 02.07.2022. [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02865850>
42. Akebia Therapeutics (2016): AKB-6548-CI-0017 - Phase 3, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Oral Vadadustat for the Maintenance Treatment of Anemia in Subjects With Dialysis-Dependent Chronic Kidney Disease (DD-CKD) (INNO2VATE-CONVERSION) - ClinicalTrials.gov (NCT02892149). Stand des Eintrags: 28.06.2022. [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02892149>
43. Akebia Therapeutics (2016): AKB-6548-CI-0017 - Phase 3, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Oral Vadadustat for the Maintenance Treatment of Anemia in Subjects with Dialysis-Dependent Chronic Kidney Disease (DD-CKD) (INNO2VATE - CONVERSION) - EU-CTR (2016-001360-11). [Zugriff: 02.04.2024]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-001360-11](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001360-11)
44. Akebia Therapeutics (2016): AKB-6548-CI-0017 - Phase 3, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Oral Vadadustat for the Maintenance Treatment of Anemia in Subjects With Dialysis-Dependent Chronic Kidney Disease (DD-CKD) (INNO2VATE-CONVERSION) - WHO ICTRP (NCT02892149). Stand des Eintrags: 01.02.2021. [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02892149>
45. Akebia Therapeutics (2020): Clinical Study Report for AKB-6548-CI-0016 - Phase 3, randomized, open-label, active-controlled study evaluating the efficacy and safety of oral vadadustat for the correction or maintenance treatment of anaemia in subjects with incident dialysis-dependent chronic kidney disease (DD-CKD) (INNO<sub>2</sub>VATE – CORRECTION/CONVERSION) [VERTRAULICH].

46. Akebia Therapeutics (2021): Major adverse cardiovascular events report for the INNO<sub>2</sub>VATE studies in dialysis-dependend subjects [VERTRAULICH].
47. Akebia Therapeutics (2020): Clinical Study Report for AKB-6548-CI-0017 - Phase 3, randomized, open-label, active-controlled study evaluating the efficacy and safety of oral vadadustat for the maintenance treatment of anaemia in subjects with dialysis-dependent chronic kidney disease (DD-CKD) (INNO<sub>2</sub>VATE – CONVERSION) [VERTRAULICH].
48. Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG) (2020): Jahresbericht 2019 zur Qualität in der Dialyse. [Zugriff: 15.03.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/17-98-5112/2020-08-05\\_IQTIG-Jahresbericht-2019\\_inkl-Bewertung.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/17-98-5112/2020-08-05_IQTIG-Jahresbericht-2019_inkl-Bewertung.pdf).
49. Germany-DOPPS Practice Monitor by Arbor Research Collaborative for Health (2016): Erythropoiesis Stimulating Agent (ESA) use, last 1 month. [Zugriff: 28.03.2024]. URL: [https://www.dopps.org/DPM-HD/Germany/GetImage.aspx?n=en\\_ESA\\_use\\_c\\_overallTAB.htm](https://www.dopps.org/DPM-HD/Germany/GetImage.aspx?n=en_ESA_use_c_overallTAB.htm).
50. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Veröffentlichung des zusammenfassenden Jahresberichts gemäß § 13 Absatz 2 Qualitätssicherungs-Richtlinie Dialyse für das Jahr 2019. [Zugriff: 25.12.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4572/2020-11-20\\_QSD-RL\\_Veroeffentlichung-IQTIG-zusammenfassender-Jahresbericht-2019.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4572/2020-11-20_QSD-RL_Veroeffentlichung-IQTIG-zusammenfassender-Jahresbericht-2019.pdf).
51. European Medicines Agency (EMA) (2016): Scientific Advice - Vadadustat (AKB-6548) [VERTRAULICH].
52. Europäische Kommission (2023): Durchführungsbeschluss der Kommission vom 24.4.2023 über die Erteilung einer Zulassung für das Humanarzneimittel "Vafseo - Vadadustat" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates. [Zugriff: 08.03.2024]. URL: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230424158854/dec\\_158854\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230424158854/dec_158854_de.pdf).
53. Zieschang M (2023): Behandlung der Hyperkaliämie bei Erwachsenen. AVP; 50(1):14-29.
54. Kohsaka S, Okami S, Kanda E, Kashihara N, Yajima T (2021): Cardiovascular and Renal Outcomes Associated With Hyperkalemia in Chronic Kidney Disease: A Hospital-Based Cohort Study. Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes; 5(2):274-85.
55. Emrich IE, Tokcan M, Al Ghorani H, Schwenger V, Mahfoud F (2022): Aktuelles zur Herz-Nieren-Interaktion: Zusammenfassung wichtiger klinischer Studien aus 2020. Herz; 47(2):150-7.
56. Ku E, Lee BJ, Wei J, Weir MR (2019): Hypertension in CKD: Core Curriculum 2019. Am J Kidney Dis; 74(1):120-31.
57. Robert-Koch-Institut, Statistisches Bundesamt (2008): Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Heft 43 - Hypertonie. [Zugriff: 12.03.3024]. URL: [https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/hypertonie.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/hypertonie.pdf?__blob=publicationFile).
58. Fuchs FD, Whelton PK (2020): High Blood Pressure and Cardiovascular Disease. Hypertension; 75(2):285-92.
59. Yang W, Israni RK, Brunelli SM, Joffe MM, Fishbane S, Feldman HI (2007): Hemoglobin variability and mortality in ESRD. J Am Soc Nephrol; 18(12):3164-70.
60. Sanghani NS, Haase VH (2019): Hypoxia-Inducible Factor Activators in Renal Anemia: Current Clinical Experience. Adv Chronic Kidney Dis; 26(4):253-66.

61. Nangaku M, Kondo K, Ueta K, Kokado Y, Kaneko G, Matsuda H, et al. (2021): Efficacy and safety of vadadustat compared with darbepoetin alfa in Japanese anemic patients on hemodialysis: a Phase 3, multicenter, randomized, double-blind study. *Nephrology Dialysis Transplantation*; 36(9):1731-41.

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

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

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 2016 November 04	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>40</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

<sup>40</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

**Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Tabelle 4-298 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie für RCT in MEDLINE

<b>Datenbankname</b>	Medline (Ovid MEDLINE and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions)	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	02.04.2024	
<b>Zeitsegment</b>	1946 bis 01.04.2024	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 [19]	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	vadadustat	71
2	vafseo	1
3	AKB-6548	8
4	MT-6548	1
5	PG-1016548	0
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	73
7	randomized controlled trial.pt.	610515
8	randomized.mp.	1063681
9	placebo.mp.	255081
10	7 or 8 or 9	1135812
11	6 and 10	23

Tabelle 4-299 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie für RCT in EMBASE

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	02.04.2024	
<b>Zeitsegment</b>	1974 bis 01.04.2024	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 [19]	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	vadadustat	225
2	vafseo	2
3	AKB-6548	57
4	MT-6548	5
5	PG-1016548	1
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	237
7	random*.tw.	2051643
8	placebo*.mp.	536035
9	double-blind*.tw	250745

10	7 or 8 or 9	2333935
11	6 and 10	86

Tabelle 4-300 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie für RCT in den Cochrane Libraries

<b>Datenbankname</b>	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	02.04.2024	
<b>Zeitsegment</b>	1991 bis Februar 2024	
<b>Suchfilter</b>	Keine Suchfilter	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	vadadustat	72
2	vafseo	0
3	AKB-6548	17
4	MT-6548	3
5	PG-1016548	0
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	85

Die bibliographische Literaturrecherche für direkt vergleichende Studien am 02.04.2024 ergab insgesamt 194 Treffer in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und den Cochrane Libraries. Davon wurden 69 Treffer als Dubletten identifiziert. Die verbleibenden 125 Publikationen wurden hinsichtlich der in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien überprüft. Die im Volltext gesichteten Publikationen enthalten Ergebnisberichte zu mindestens einer der beiden INNO<sub>2</sub>VATE-Studien CI-0016 (NCT02865850) und CI-0017 (NCT02892149) [17, 35-38]. Diese wurden in die vorliegende Nutzenwertung eingeschlossen.

Darüber hinaus wurde eine Publikation im Volltext gesichtet, welche Ergebnisse der in Japan durchgeführten Studie MT-6548-J03 (NCT03439137) berichtet [61]. Zwar erfüllt die Studie die in Abschnitt 4.2.2 definierten Einschlusskriterien, jedoch wird aufgrund der folgenden Gründe auf eine Darstellung der Studienergebnisse im vorliegenden Dossier verzichtet.

Zum einen kann eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie MT-6548-J03 auf den europäischen bzw. deutschen Versorgungskontext nicht gewährleistet werden, da die Studie ausschließlich in Japan durchgeführt wurde. Da in die beiden pivotalen, für die Nutzenbewertung eingeschlossenen multinationalen Studien CI-0016 und CI-0017 zwar europäische, aber kaum asiatische und keine japanischen Patienten eingeschlossen wurden, ist eine Überprüfung einer Effektmofifikation nicht möglich. Aufgrund der sich stark unterscheidenden Baseline-Charakteristika der Studienteilnehmer, beispielsweise im Hinblick auf die Geschlechterverteilung und den BMI, ist die Patientenpopulation jedoch aus medizinischen Gesichtspunkten nicht als vergleichbar anzusehen. Somit wird auch die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie MT-6548-J03 angezweifelt.

Zum anderen bietet die Studie MT-6548-J03 aufgrund der geringen Fallzahl (N = 323) keinen Erkenntnisgewinn für die Nutzenbewertung. Während das Studiendesign mit dem der pivotalen und für die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie CI-0017 vergleichbar ist, wurde letztere jedoch mit einer deutlich höheren Fallzahl (N = 3554) durchgeführt. Die potenziell relevante Patientenpopulation der Studie MT-6548-J03 macht somit im Vergleich < 10 % aus. Es wird deshalb nicht davon ausgegangen, dass mögliche Ergebnisse aus dieser Studie einen relevanten Einfluss auf das Ergebnis der Nutzenbewertung haben würden.

**Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

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

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

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



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

Tabelle 4-301 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie für RCT in clinicaltrials.gov

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrials.gov/">https://www.clinicaltrials.gov/</a>
<b>Datum der Suche</b>	02.04.2024
<b>Eingabeoberfläche</b>	Other Terms
<b>Suchstrategie</b>	vadadustat OR vafseo OR AKB-6548 OR MT-6548 OR PG-1016548
<b>Treffer</b>	<b>37</b>

Tabelle 4-302 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie für RCT im EU Clinical Trials Register (EU-CTR)

<b>Studienregister</b>	EU Clinical Trials Register
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	02.04.2024
<b>Eingabeoberfläche</b>	Searchterm
<b>Suchstrategie</b>	vadadustat OR vafseo OR AKB-6548 OR MT-6548 OR PG-1016548
<b>Treffer</b>	<b>7</b>

Tabelle 4-303 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie für RCT mittels der WHO International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP)

<b>Studienregister</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://trialsearch.who.int">https://trialsearch.who.int</a>
<b>Datum der Suche</b>	02.04.2024
<b>Eingabeoberfläche</b>	Searchterm
<b>Suchstrategie</b>	vadadustat OR vafseo OR AKB-6548 OR MT-6548 OR PG-1016548
<b>Treffer</b>	<b>74 Treffer für 46 Studien</b>

Die Suche in clicaltrials.gov ergab 37 Treffer, darunter die beiden für die Nutzenbewertung relevanten Studien CI-0016 und CI-0017.

Die Suche im EU-CTR ergab 7 Treffer. Unter den Treffern waren die zwei relevanten Studien CI-0016 und CI-0017.

Die Suche im ICTRP Search Portal der WHO ergab 74 Treffer für 46 Studien. Darunter waren die beiden relevanten Studien CI-0016 und CI-0017.

**Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

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

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

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

Tabelle 4-304 (Anhang): Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente

Nr.	Bezeichnung der Studie	Referenz des ausgeschlossenen Dokuments	Ausschlussgrund
1	MT-6548-J03 (NCT03439137)	Nangaku M, Kondo K, Ueta K, Kokado Y, Kaneko G, Matsuda H, et al. (2021): Efficacy and safety of vadadustat compared with darbepoetin alfa in Japanese anemic patients on hemodialysis: a Phase 3, multicenter, randomized, double-blind study. <i>Nephrology Dialysis Transplantation</i> ; 36(9):1731-41.	<i>Die Gründe für den Ausschluss der Studie MT-6548-J03 sind Anhang 4-A1 dargelegt.</i>

#### Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

Tabelle 4-305 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken)

Nr.	Register-Nr.	Titel	Ausschlussgrund
<i>Clinicaltrials.gov</i>			
1	NCT05082571	Akebia Therapeutics (2021): AKB-6548-CI-0041 - A Multicenter, Open-label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Once Daily Oral Vadadustat for the Treatment of Pediatric Subjects With Anemia of Chronic Kidney Disease After Conversion From an Erythropoiesis-stimulating Agent - ClinicalTrials.gov (NCT05082571). Stand des Eintrags: 10.10.2023. [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05082571">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05082571</a>	A1
2	NCT05082584	Akebia Therapeutics (2021): AKB-6548-CI-0042 - A Multicenter, Open-label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Once Daily Oral Vadadustat for The Treatment of Pediatric Subjects With Anemia of Chronic Kidney Disease Naive to Erythropoiesis-stimulating Agents - ClinicalTrials.gov (NCT05082584). Stand des Eintrags: 10.10.2023. [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05082584">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05082584</a>	A1
3	NCT04707573	Akebia Therapeutics (2020): AKB-6548-CI-0003 - A Phase 2A Single Dose, Open Label Study to Assess the Safety and Pharmacokinetics of AKB-6548 in Subjects With Chronic Kidney Disease (CKD), Stages 3 and 4 - ClinicalTrials.gov (NCT04707573). Stand des Eintrags: 28.06.2022. [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04707573">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04707573</a>	A1

Nr.	Register-Nr.	Titel	Ausschlussgrund
4	NCT04478071	The University of Texas Health Science Center Houston (2020): HSC-MS-20-0395 - Vadadustat for the Prevention and Treatment of Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) - ClinicalTrials.gov (NCT04478071). Stand des Eintrags: 17.02.2023. [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04478071">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04478071</a>	A1
5	NCT03992066	Akebia Therapeutics (2019): AKB-6548-CI-0034 - A Phase 1b, Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Vadadustat in Hemodialysis Subjects With Anemia Associated With Chronic Kidney Disease - ClinicalTrials.gov (NCT03992066). Stand des Eintrags: 16.09.2020. [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03992066">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03992066</a>	A6
6	NCT03799848	Akebia Therapeutics (2018): AKB-6548-CI-0024 - Phase 1, Open-Label, Parallel-Group, Pharmacokinetic Single Dose Study of Oral Vadadustat in Subjects With Normal and Impaired Hepatic Function - ClinicalTrials.gov (NCT03799848). Stand des Eintrags: 22.03.2019. [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03799848">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03799848</a>	A3
7	NCT03799627	Akebia Therapeutics (2018): AKB-6548-CI-0025 - Phase 2, Randomized, Open-Label, Active-Controlled, Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics Study of Oral Vadadustat for the Treatment of Anemia in Hemodialysis Subjects Converting From Epoetin Alfa (FO2RWARD-2) - ClinicalTrials.gov (NCT03799627). Stand des Eintrags: 29.09.2022. [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03799627">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03799627</a>	A2
8	NCT03801746	Akebia Therapeutics (2018): AKB-6548-CI-0029 - A Phase 1, Two-Part, Open-label Study in Healthy Adult Volunteers to Assess a Single Dose of Vadadustat as a Victim in Drug-Drug Interactions With Cyclosporine, Probenecid and Rifampin - ClinicalTrials.gov (NCT03801746). Stand des Eintrags: 22.03.2019. [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03801746">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03801746</a>	A1
9	NCT03789032	Akebia Therapeutics (2018): AKB-6548-CI-0033 - A Phase 1, Fixed Sequence, Open-label Study in Healthy Adult Subjects to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Rabeprazole on the Pharmacokinetics of a Single Dose of Vadadustat - ClinicalTrials.gov (NCT03789032). Stand des Eintrags: 22.03.2019. [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03789032">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03789032</a>	A1

Nr.	Register-Nr.	Titel	Ausschlussgrund
10	NCT03657290	Akebia Therapeutics (2018): AKB-6548-CI-0028 - A Randomized, Open-Label, Single-Dose, Three-Period Six-Sequence Crossover Study in Healthy Adults to Assess Bioequivalence Between Test and Reference Vadadustat 450 mg and 150 mg Tablets and to Determine Food Effect on the 450 mg Vadadustat Tablet. - ClinicalTrials.gov (NCT03657290). Stand des Eintrags: 22.03.2019. [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03657290">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03657290</a>	A5
11	NCT04707768	Akebia Therapeutics (2021): AKB-6548-CI-0039 - A Randomized, Open-label, Active-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Dose Conversion From a Long-acting Erythropoiesis-stimulating Agent (Mircera®) to Three Times Weekly Oral Vadadustat for the Maintenance Treatment of Anemia in Hemodialysis Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT04707768). Stand des Eintrags: 18.12.2023. [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04707768">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04707768</a>	A2
12	NCT03801759	Akebia Therapeutics (2018): AKB-6548-CI-0031 - A Phase 1 Open-label, Three Arm Study in Healthy Adult Volunteers to Assess Vadadustat as a Perpetrator in Drug-Drug-Interactions With Digoxin, Adefovir and Furosemide - ClinicalTrials.gov (NCT03801759). Stand des Eintrags: 22.03.2019. [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03801759">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03801759</a>	A3
13	NCT04299633	Akebia Therapeutics (2020): AKB-6548-CI-0037 - A Phase 1, Three-Part, Open-Label Study in Healthy Adult Subjects to Assess the Effect of Phosphate Binders on the Pharmacokinetics of a Single Dose of Vadadustat - ClinicalTrials.gov (NCT04299633). Stand des Eintrags: 08.10.2020. [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04299633">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04299633</a>	A3
14	NCT03639155	Akebia Therapeutics (2018): AKB-6548-CI-0027 - A Randomized, Open-Label, Single-Dose, Two-Period Crossover Study in Healthy Adults to Assess Bioequivalence Between Test and Reference Formulations of Vadadustat 150 mg Tablets - ClinicalTrials.gov (NCT03639155). Stand des Eintrags: 22.03.2019. [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03639155">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03639155</a>	A1

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

Nr.	Register-Nr.	Titel	Ausschlussgrund
15	NCT03801733	Akebia Therapeutics (2018): AKB-6548-CI-0030 - A Phase 1, Three-Part, Open-label Study in Healthy Adult Volunteers to Assess Vadadustat as a Perpetrator in Drug-Drug Interactions With Rosuvastatin, Sulfasalazine, Pravastatin, Atorvastatin and Simvastatin - ClinicalTrials.gov (NCT03801733). Stand des Eintrags: 22.03.2019. [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03801733">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03801733</a>	A1
16	NCT03140722	Akebia Therapeutics (2017): AKB-6548-CI-0018 - Phase 2, Randomized, Open-Label Study Evaluating the Efficacy and Safety of Oral Vadadustat for the Treatment of Anemia in Subjects With Dialysis-Dependent Chronic Kidney Disease (DD-CKD) Who Are Hyporesponsive to Erythropoiesis Stimulating Agents - ClinicalTrials.gov (NCT03140722). Stand des Eintrags: 21.02.2021. [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03140722">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03140722</a>	A6
17	NCT03242967	Akebia Therapeutics (2017): AKB-6548-CI-0023 - Phase 3, Randomized, Open Label, Active Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Three Times Per Week (TIW) Oral Dosing of Vadadustat for the Treatment of Anemia in Subjects With Dialysis-Dependent Chronic Kidney Disease (DD-CKD) (TRILO2GY) - ClinicalTrials.gov (NCT03242967). Stand des Eintrags: 05.11.2018. [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03242967">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03242967</a>	A2
18	NCT03054350	Akebia Therapeutics (2017): AKB-6548-CI-0022 - Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Dose-Finding Study to Assess the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Vadadustat in Japanese Subjects With Anemia Secondary to Dialysis-Dependent Chronic Kidney Disease (DD-CKD) - ClinicalTrials.gov (NCT03054350). Stand des Eintrags: 08.04.2021. [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03054350">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03054350</a>	A3
19	NCT03054337	Akebia Therapeutics (2017): AKB-6548-CI-0021 - Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Dose-Finding Study to Assess the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Vadadustat in Japanese Subjects With Anemia Secondary to Non-Dialysis Dependent Chronic Kidney Disease (NDD-CKD) - ClinicalTrials.gov (NCT03054337). Stand des Eintrags: 08.04.2021. [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03054337">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03054337</a>	A3

Nr.	Register-Nr.	Titel	Ausschlussgrund
20	NCT03461146	Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation (2018): MT-6548-J04 - A Phase III, Open-label Study of MT-6548 in Hemodialysis Subjects With Anemia Associated With Chronic Kidney Disease in Japan - ClinicalTrials.gov (NCT03461146). Stand des Eintrags: 29.12.2023. [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03461146">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03461146</a>	A5
21	NCT03402386	Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation (2017): MT-6548-J02 - A Phase III, Open-label Study of MT-6548 in Peritoneal Dialysis Subjects With Anemia Associated With Chronic Kidney Disease in Japan - ClinicalTrials.gov (NCT03402386). Stand des Eintrags: 28.12.2023. [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03402386">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03402386</a>	A5
22	NCT04313153	Akebia Therapeutics (2020): AKB-6548-CI-0036 - Phase 3b, Randomized, Open-label, Active-controlled Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Oral Vadadustat Once Daily (QD) and Three Times Weekly (TIW) for the Maintenance Treatment of Anemia in Hemodialysis Subjects Converting From Erythropoiesis-Stimulating Agents (ESAs) - ClinicalTrials.gov (NCT04313153). Stand des Eintrags: 21.11.2022. [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04313153">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04313153</a>	A2
23	NCT02680574	Akebia Therapeutics (2016): AKB-6548-CI-0015 - Phase 3, Randomized, Open-label, Active-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Oral Vadadustat for the Maintenance Treatment of Anemia in Subjects With Non-dialysis-dependent Chronic Kidney Disease (NDD-CKD) (PROTECT-CONVERSION) - ClinicalTrials.gov (NCT02680574). Stand des Eintrags: 27.06.2022. [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02680574">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02680574</a>	A1
24	NCT03329196	Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation (2017): MT-6548-J01 - A Phase III, Open-label, Confirmatory Study of MT-6548 Compared to Darbepoetin Alfa in Non-dialysis Subjects With Anemia Associated With Chronic Kidney Disease in Japan - ClinicalTrials.gov (NCT03329196). Stand des Eintrags: 28.12.2023. [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03329196">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03329196</a>	A1



Nr.	Register-Nr.	Titel	Ausschlussgrund
25	NCT02502500	Akebia Therapeutics (2015): AKB-6548-CI-0019 - An Open-label Study in Healthy Subjects to Assess the Effect of Once-daily Multiple Dosing of AKB-6548 on the Pharmacokinetics of the CYP2C9 Substrate Celecoxib - ClinicalTrials.gov (NCT02502500). Stand des Eintrags: 14.11.2018. [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02502500">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02502500</a>	A1
26	NCT02648347	Akebia Therapeutics (2016): AKB-6548-CI-0014 - Phase 3, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Oral Vadadustat for the Correction of Anemia in Subjects With Non-Dialysis-Dependent Chronic Kidney Disease (NDD-CKD) (PROTECT-CORRECTION) - ClinicalTrials.gov (NCT02648347). Stand des Eintrags: 27.06.2022. [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02648347">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02648347</a>	A1
27	NCT02327546	Akebia Therapeutics (2014): AKB-6548-CI-0012 - An Open-Label, Randomized, Single-Dose Study to Evaluate the Effects of 325 mg Ferrous Sulfate Tablet (65 mg Iron) on the Pharmacokinetics of 450 mg Dose of AKB-6548 in Healthy Male Volunteers. - ClinicalTrials.gov (NCT02327546). Stand des Eintrags: 14.11.2018. [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02327546">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02327546</a>	A1
28	NCT03645863	Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation (2018): MT-6548-J05 - A Clinical Pharmacological Study to Evaluate the Effects of Iron Supplements on the Pharmacokinetics of MT-6548 in Healthy Male Volunteers - ClinicalTrials.gov (NCT03645863). Stand des Eintrags: 13.12.2023. [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03645863">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03645863</a>	A3
29	NCT03439137	Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation (2018): MT-6548-J03 - A Phase III, Double Blind, Confirmatory Study of MT-6548 Compared to Darbepoetin Alfa in Hemodialysis Subjects With Anemia Associated With Chronic Kidney Disease in Japan - ClinicalTrials.gov (NCT03439137). Stand des Eintrags: 28.12.2023. [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03439137">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03439137</a>	<i>Die Studie MT-6548-J03 wurde aus den in Anhang 4-A1 dargelegten Gründen ausgeschlossen.</i>

Nr.	Register-Nr.	Titel	Ausschlussgrund
30	NCT02412449	Akebia Therapeutics (2015): AKB-6548-CI-0013 - A Randomized, Open-Label, Single-Dose, Three-Period Crossover Study in Healthy Adults to Assess the Relative Bioavailability of Test and Reference Formulations of AKB-6548 Tablets and to Evaluate the Effect of Food on the Bioavailability of AKB-6548 - ClinicalTrials.gov (NCT02412449). Stand des Eintrags: 14.11.2018. [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02412449">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02412449</a>	A1
31	NCT02260193	Akebia Therapeutics (2014): AKB-6548-CI-0011 - Phase 2 Open-Label Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of AKB-6548 in Subjects With Anemia Secondary to End Stage Renal Disease (ESRD), Undergoing Chronic Hemodialysis. - ClinicalTrials.gov (NCT02260193). Stand des Eintrags: 01.07.2022. [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02260193">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02260193</a>	A5
32	NCT02062203	Akebia Therapeutics (2014): AKB-6548-CI-0010 - A Phase 1, Single-Center, Partially Double-Blinded, Active and Placebo Controlled, Randomized 4-Way Crossover Study to Evaluate the Effect of AKB-6548 on Cardiac Repolarization Intervals in Healthy Volunteers - ClinicalTrials.gov (NCT02062203). Stand des Eintrags: 14.11.2018. [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02062203">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02062203</a>	A1
33	NCT01906489	Akebia Therapeutics (2013): AKB-6548-CI-0007 - Phase 2b Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Pharmacodynamic Response, Safety, and Tolerability to 20 Weeks of Oral Dosing of AKB-6548 in Participants With Anemia Secondary to Chronic Kidney Disease (CKD), GFR Categories G3a-G5 (Stages 3, 4, AND 5) (Pre-Dialysis) - ClinicalTrials.gov (NCT01906489). Stand des Eintrags: 21.07.2022. [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01906489">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01906489</a>	A3
34	NCT01235936	Akebia Therapeutics (2010): AKB-6548-CI-0004 - Phase 2a Open-Label Pilot Study to Assess the Pharmacodynamic Response, Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of 28-Day Repeat Oral Doses of AKB-6548 in Subjects With Anemia Secondary to Chronic Kidney Disease (CKD), Stages 3 and/or 4 - ClinicalTrials.gov (NCT01235936). Stand des Eintrags: 01.07.2022. [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01235936">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01235936</a>	A5

Nr.	Register-Nr.	Titel	Ausschlussgrund
35	NCT01381094	Akebia Therapeutics (2011): AKB-6548-CI-0005 - Phase 2a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose Range Study to Assess the Pharmacodynamic Response, Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of 42-Day Repeat Oral Doses of AKB-6548 in Subjects With Anemia Secondary to Chronic Kidney Disease (CKD), Stages 3 and 4 - ClinicalTrials.gov (NCT01381094). Stand des Eintrags: 01.07.2022. [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <a href="https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01381094">https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01381094</a>	A3
<i>EU Clinical Trials Register</i>			
36	2019-004851-36	Otsuka Pharmaceutical (2020): 404-201-00012 - Phase 3b, Randomized, Open-label, Active-controlled Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Oral Vadadustat Once Daily (QD) and Three Times Weekly (TIW) for the Maintenance Treatment of Anemia in Hemodialysis Subjects Converting from Erythropoiesis-Stimulating Agents (ESAs) - EU-CTR (2019-004851-36). [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004851-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004851-36</a>	A2
37	2015-004265-81	Akebia Therapeutics (2016): AKB-6548-CI-0014 - Phase 3, randomized, open-label, active-controlled study evaluating the efficacy and safety of oral vadadustat for the correction of anemia in subjects with non-dialysis-dependent chronic kidney disease (NDD-CKD) (PROTECT-CORRECTION) - EU-CTR (2015-004265-81). [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004265-81">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004265-81</a>	A1
38	2021-003994-72	Akebia Therapeutics (2021): AKB-6548-CI-0042 - A Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Once Daily Oral Vadadustat for the Treatment of Pediatric Subjects with Anemia of Chronic Kidney Disease Naïve to Erythropoiesis-Stimulating Agents - EU-CTR (2021-003994-72). [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003994-72">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003994-72</a>	A1
39	2021-004022-30	Akebia Therapeutics (2021): AKB-6548-CI-0041 - A Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Once Daily Oral Vadadustat for the Treatment of Pediatric Subjects with Anemia of Chronic Kidney Disease after Conversion from an Erythropoiesis-Stimulating Agent - EU-CTR (2021-004022-30). [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004022-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004022-30</a>	A1

Nr.	Register-Nr.	Titel	Ausschlussgrund
40	2015-004774-14	Akebia Therapeutics (2016): AKB-6548-CI-0015 - Phase 3, randomized, open-label, active-controlled study evaluating the efficacy and safety of oral vadadustat for the maintenance treatment of anemia in subjects with non-dialysis-dependent chronic kidney disease (NDD-CKD) (PROTECT-CONVERSION) - EU-CTR (2015-004774-14). [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004774-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004774-14</a>	A1
<i>ICTRP Search Portal</i>			
41	JPRN-jRCT1071230045	Ikushima Ippei (2023): The administration study of hematopoietic agents, antidiuretics, plasma substitutes and cortisol synthesis inhibitor in healthy adults - WHO ICTRP (JPRN-jRCT1071230045). Stand des Eintrags: 01.10.2023. [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT1071230045">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT1071230045</a>	A1
42	JPRN-jRCTs041210143	Toyama Tadashi (2022): An Exploratory Study of Vadadustat on Metabolic Parameters in Patients with Anemia in Non-dialysis Dependent Chronic Kidney Disease Complicated with Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (JPRN-jRCTs041210143). Stand des Eintrags: 02.11.2023. [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs041210143">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs041210143</a>	A1
43	2021-003994-72-HU	Akebia Therapeutics (2021): AKB-6548-CI-0042 - A study to evaluate the effectiveness and safety of a study drug called vadadustat in the maintenance treatment of anemia for children, naïve to ESA therapy - WHO ICTRP (EUCTR2021-003994-72-HU). Stand des Eintrags: 08.08.2022. [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-003994-72-HU">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-003994-72-HU</a>	A1
44	2021-004022-30-ES	Akebia Therapeutics (2022): AKB-6548-CI-0041 - A Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Once Daily Oral Vadadustat for the Treatment of Pediatric Subjects with Anemia of Chronic Kidney Disease after Conversion from an Erythropoiesis-Stimulating Agent - Who Ictrp (EUCTR2021-004022-30-ES). Stand des Eintrags: 04.04.2022. [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-004022-30-ES">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-004022-30-ES</a>	A1

Nr.	Register-Nr.	Titel	Ausschlussgrund
45	2021-004022-30-HU	Akebia Therapeutics (2021): AKB-6548-CI-0041 2021-004022-30-HU - A Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Once Daily Oral Vadadustat for the Treatment of Pediatric Subjects with Anemia of Chronic Kidney Disease after Conversion from an Erythropoiesis-Stimulating Agent - Who Ictrp (EUCTR2021-004022-30-HU). Stand des Eintrags: 08.08.2022. [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-004022-30-HU">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-004022-30-HU</a>	A1
46	2021-003994-72-FR	Akebia Therapeutics (2022): AKB-6548-CI-0042 2021-003994-72-FR - A study to evaluate the effectiveness and safety of a study drug called vadadustat in the maintenance treatment of anemia for children, naïve to ESA therapy - WHO ICTRP (EUCTR2021-003994-72-FR). Stand des Eintrags: 04.04.2022. [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-003994-72-FR">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-003994-72-FR</a>	A1
47	NCT05082571	Akebia Therapeutics (2021): AKB-6548-CI-0041 - A Multicenter, Open-label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Once Daily Oral Vadadustat for the Treatment of Pediatric Subjects With Anemia of Chronic Kidney Disease After Conversion From an Erythropoiesis-stimulating Agent - WHO ICTRP (NCT05082571). Stand des Eintrags: 02.10.2023. [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05082571">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05082571</a>	A1
48	NCT05082584	Akebia Therapeutics (2021): AKB-6548-CI-0042 - A Multicenter, Open-label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Once Daily Oral Vadadustat for The Treatment of Pediatric Subjects With Anemia of Chronic Kidney Disease Naive to Erythropoiesis-stimulating Agents - WHO ICTRP (NCT05082584). Stand des Eintrags: 02.10.2023. [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05082584">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05082584</a>	A1
49	JPRN-jRCTs051210090	Tsuruya Kazuhiko (2021): A study on the change in hemoglobin levels after switching from ESA to vadadustat in hemodialysis patients - WHO ICTRP (JPRN-jRCTs051210090). Stand des Eintrags: 01.10.2023. [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs051210090">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs051210090</a>	A5
50	NCT04707768	Akebia Therapeutics (2021): AKB-6548-CI-0039 - A Randomized, Open-label, Active-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Dose Conversion From a Long-acting Erythropoiesis-stimulating Agent (Mircera®) to Three Times Weekly Oral Vadadustat for the Maintenance Treatment of Anemia in Hemodialysis Subjects - WHO ICTRP (NCT04707768). Stand des Eintrags: 08.01.2024. [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04707768">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04707768</a>	A2

Nr.	Register-Nr.	Titel	Ausschlussgrund
51	JPRN-UMIN000042349	Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation (2020): Post-marketing surveillance of Vadadustat in patients with anemia in chronic kidney disease for long-term efficacy and safety - VIOLET survey - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000042349). Stand des Eintrags: 01.10.2023. [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000042349">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000042349</a>	A5
52	NCT04707573	Akebia Therapeutics (2020): AKB-6548-CI-0003 - A Phase 2A Single Dose, Open Label Study to Assess the Safety and Pharmacokinetics of AKB-6548 in Subjects With Chronic Kidney Disease (CKD), Stages 3 and 4 - WHO ICTRP (NCT04707573). Stand des Eintrags: 02.01.2021. [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04707573">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04707573</a>	A1
53	JPRN-UMIN000041651	Sekino Hospital (2020): HIF-PH inhibitor for renal anemia with chronic heart failure: A prospective observation study - HIF-PH inhibitor for renal anemia with chronic heart failure: A prospective observation study - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000041651). Stand des Eintrags: 01.10.2023. [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000041651">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000041651</a>	A1
54	NCT04478071	The University of Texas Health Science Center Houston (2020): HSC-MS-20-0395 - Vadadustat for the Prevention and Treatment of Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) - WHO ICTRP (NCT04478071). Stand des Eintrags: 02.02.2023. [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04478071">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04478071</a>	A1
55	NCT04313153	Akebia Therapeutics (2020): AKB-6548-CI-0036 - Phase 3b, Randomized, Open-label, Active-controlled Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Oral Vadadustat Once Daily (QD) and Three Times Weekly (TIW) for the Maintenance Treatment of Anemia in Hemodialysis Subjects Converting From Erythropoiesis-Stimulating Agents (ESAs) - WHO ICTRP (NCT04313153). Stand des Eintrags: 05.09.2022. [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04313153">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04313153</a>	A2
56	NCT04299633	Akebia Therapeutics (2020): AKB-6548-CI-0037 - A Phase 1, Three-Part, Open-Label Study in Healthy Adult Subjects to Assess the Effect of Phosphate Binders on the Pharmacokinetics of a Single Dose of Vadadustat - WHO ICTRP (NCT04299633). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04299633">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04299633</a>	A3

Nr.	Register-Nr.	Titel	Ausschlussgrund
57	NCT03992066	Akebia Therapeutics (2019): AKB-6548-CI-0034 - A Phase 1b, Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Vadadustat in Hemodialysis Subjects With Anemia Associated With Chronic Kidney Disease - WHO ICTRP (NCT03992066). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03992066">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03992066</a>	A6
58	NCT03789032	Akebia Therapeutics (2018): AKB-6548-CI-0033 - A Phase 1, Fixed Sequence, Open-label Study in Healthy Adult Subjects to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Rabeprazole on the Pharmacokinetics of a Single Dose of Vadadustat - WHO ICTRP (NCT03789032). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03789032">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03789032</a>	A1
59	NCT03799848	Akebia Therapeutics (2018): AKB-6548-CI-0024 - Phase 1, Open-Label, Parallel-Group, Pharmacokinetic Single Dose Study of Oral Vadadustat in Subjects With Normal and Impaired Hepatic Function - WHO ICTRP (NCT03799848). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03799848">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03799848</a>	A3
60	NCT03801733	Akebia Therapeutics (2018): AKB-6548-CI-0030 - A Phase 1, Three-Part, Open-label Study in Healthy Adult Volunteers to Assess Vadadustat as a Perpetrator in Drug-Drug Interactions With Rosuvastatin, Sulfasalazine, Pravastatin, Atorvastatin and Simvastatin - WHO ICTRP (NCT03801733). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03801733">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03801733</a>	A1
61	NCT03801759	Akebia Therapeutics (2018): AKB-6548-CI-0031 - A Phase 1 Open-label, Three Arm Study in Healthy Adult Volunteers to Assess Vadadustat as a Perpetrator in Drug-Drug-Interactions With Digoxin, Adefovir and Furosemide - WHO ICTRP (NCT03801759). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03801759">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03801759</a>	A3
62	NCT03801746	Akebia Therapeutics (2018): AKB-6548-CI-0029 - A Phase 1, Two-Part, Open-label Study in Healthy Adult Volunteers to Assess a Single Dose of Vadadustat as a Victim in Drug-Drug Interactions With Cyclosporine, Probenecid and Rifampin - WHO ICTRP (NCT03801746). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03801746">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03801746</a>	A1

Nr.	Register-Nr.	Titel	Ausschlussgrund
63	NCT03799627	Akebia Therapeutics (2018): AKB-6548-CI-0025 - Phase 2, Randomized, Open-Label, Active-Controlled, Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics Study of Oral Vadadustat for the Treatment of Anemia in Hemodialysis Subjects Converting From Epoetin Alfa (FO2RWARD-2) - WHO ICTRP (NCT03799627). Stand des Eintrags: 01.06.2021. [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03799627">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03799627</a>	A2
64	NCT03657290	Akebia Therapeutics (2018): AKB-6548-CI-0028 - A Randomized, Open-Label, Single-Dose, Three-Period Six-Sequence Crossover Study in Healthy Adults to Assess Bioequivalence Between Test and Reference Vadadustat 450 mg and 150 mg Tablets and to Determine Food Effect on the 450 mg Vadadustat Tablet. - WHO ICTRP (NCT03657290). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03657290">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03657290</a>	A5
65	NCT03645863	Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation (2018): MT-6548-J05 - A Clinical Pharmacological Study to Evaluate the Effects of Iron Supplements on the Pharmacokinetics of MT-6548 in Healthy Male Volunteers - WHO ICTRP (NCT03645863). Stand des Eintrags: 01.12.2023. [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03645863">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03645863</a>	A3
66	NCT03639155	Akebia Therapeutics (2018): AKB-6548-CI-0027 - A Randomized, Open-Label, Single-Dose, Two-Period Crossover Study in Healthy Adults to Assess Bioequivalence Between Test and Reference Formulations of Vadadustat 150 mg Tablets - WHO ICTRP (NCT03639155). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03639155">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03639155</a>	A1
67	NCT03461146	Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation (2018): MT-6548-J04 - A Phase III, Open-label Study of MT-6548 in Hemodialysis Subjects With Anemia Associated With Chronic Kidney Disease in Japan - WHO ICTRP (NCT03461146). Stand des Eintrags: 01.08.2021. [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03461146">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03461146</a>	A5
68	NCT03439137	Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation (2018): MT-6548-J03 - A Phase III, Double Blind, Confirmatory Study of MT-6548 Compared to Darbepoetin Alfa in Hemodialysis Subjects With Anemia Associated With Chronic Kidney Disease in Japan - WHO ICTRP (NCT03439137). Stand des Eintrags: 01.08.2021. [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03439137">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03439137</a>	<i>Die Studie MT-6548-J03 wurde aus den in Anhang 4-A1 dargelegten Gründen ausgeschlossen.</i>



Nr.	Register-Nr.	Titel	Ausschlussgrund
69	NCT03402386	Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation (2017): MT-6548-J02 - A Phase III, Open-label Study of MT-6548 in Peritoneal Dialysis Subjects With Anemia Associated With Chronic Kidney Disease in Japan - WHO ICTRP (NCT03402386). Stand des Eintrags: 01.08.2021. [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03402386">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03402386</a>	A5
70	NCT03329196	Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation (2017): MT-6548-J01 - A Phase III, Open-label, Confirmatory Study of MT-6548 Compared to Darbepoetin Alfa in Non-dialysis Subjects With Anemia Associated With Chronic Kidney Disease in Japan - WHO ICTRP (NCT03329196). Stand des Eintrags: 01.08.2021. [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03329196">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03329196</a>	A1
71	NCT03242967	Akebia Therapeutics (2017): AKB-6548-CI-0023 - Phase 3, Randomized, Open Label, Active Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Three Times Per Week (TIW) Oral Dosing of Vadadustat for the Treatment of Anemia in Subjects With Dialysis-Dependent Chronic Kidney Disease (DD-CKD) (TRILO2GY) - WHO ICTRP (NCT03242967). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03242967">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03242967</a>	A2
72	NCT03140722	Akebia Therapeutics (2017): AKB-6548-CI-0018 - Phase 2, Randomized, Open-Label Study Evaluating the Efficacy and Safety of Oral Vadadustat for the Treatment of Anemia in Subjects With Dialysis-Dependent Chronic Kidney Disease (DD-CKD) Who Are Hyporesponsive to Erythropoiesis Stimulating Agents - WHO ICTRP (NCT03140722). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03140722">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03140722</a>	A6
73	NCT03054350	Akebia Therapeutics (2017): AKB-6548-CI-0022 - Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Dose-Finding Study to Assess the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Vadadustat in Japanese Subjects With Anemia Secondary to Dialysis-Dependent Chronic Kidney Disease (DD-CKD) - WHO ICTRP (NCT03054350). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03054350">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03054350</a>	A3

Nr.	Register-Nr.	Titel	Ausschlussgrund
74	NCT03054337	Akebia Therapeutics (2017): AKB-6548-CI-0021 - Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Dose-Finding Study to Assess the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Vadadustat in Japanese Subjects With Anemia Secondary to Non-Dialysis Dependent Chronic Kidney Disease (NDD-CKD) - WHO ICTRP (NCT03054337). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03054337">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03054337</a>	A3
75	NCT02680574	Akebia Therapeutics (2016): AKB-6548-CI-0015 - Phase 3, Randomized, Open-label, Active-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Oral Vadadustat for the Maintenance Treatment of Anemia in Subjects With Non-dialysis-dependent Chronic Kidney Disease (NDD-CKD) (PRO2TECT-CONVERSION) - WHO ICTRP (NCT02680574). Stand des Eintrags: 02.06.2021. [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02680574">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02680574</a>	A1
76	NCT02648347	Akebia Therapeutics (2016): AKB-6548-CI-0014 - Phase 3, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Oral Vadadustat for the Correction of Anemia in Subjects With Non-Dialysis-Dependent Chronic Kidney Disease (NDD-CKD) (PRO2TECT-CORRECTION) - WHO ICTRP (NCT02648347). Stand des Eintrags: 01.06.2021. [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02648347">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02648347</a>	A1
77	NCT02502500	Akebia Therapeutics (2015): AKB-6548-CI-0019 - An Open-label Study in Healthy Subjects to Assess the Effect of Once-daily Multiple Dosing of AKB-6548 on the Pharmacokinetics of the CYP2C9 Substrate Celecoxib - WHO ICTRP (NCT02502500). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02502500">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02502500</a>	A1
78	NCT02412449	Akebia Therapeutics (2015): AKB-6548-CI-0013 - A Randomized, Open-Label, Single-Dose, Three-Period Crossover Study in Healthy Adults to Assess the Relative Bioavailability of Test and Reference Formulations of AKB-6548 Tablets and to Evaluate the Effect of Food on the Bioavailability of AKB-6548 - WHO ICTRP (NCT02412449). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02412449">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02412449</a>	A1

Nr.	Register-Nr.	Titel	Ausschlussgrund
79	NCT02327546	Akebia Therapeutics (2014): AKB-6548-CI-0012 - An Open-Label, Randomized, Single-Dose Study to Evaluate the Effects of 325 mg Ferrous Sulfate Tablet (65 mg Iron) on the Pharmacokinetics of 450 mg Dose of AKB-6548 in Healthy Male Volunteers. - WHO ICTRP (NCT02327546). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02327546">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02327546</a>	A1
80	NCT02260193	Akebia Therapeutics (2014): AKB-6548-CI-0011 - Phase 2 Open-Label Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of AKB-6548 in Subjects With Anemia Secondary to End Stage Renal Disease (ESRD), Undergoing Chronic Hemodialysis. - WHO ICTRP (NCT02260193). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02260193">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02260193</a>	A5
81	NCT02062203	Akebia Therapeutics (2014): AKB-6548-CI-0010 - A Phase 1, Single-Center, Partially Double-Blinded, Active and Placebo Controlled, Randomized 4-Way Crossover Study to Evaluate the Effect of AKB-6548 on Cardiac Repolarization Intervals in Healthy Volunteers - WHO ICTRP (NCT02062203). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02062203">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02062203</a>	A1
82	NCT01906489	Akebia Therapeutics (2013): AKB-6548-CI-0007 - Phase 2b Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Pharmacodynamic Response, Safety, and Tolerability to 20 Weeks of Oral Dosing of AKB-6548 in Participants With Anemia Secondary to Chronic Kidney Disease (CKD), GFR Categories G3a-G5 (Stages 3, 4, AND 5) (Pre-Dialysis) - WHO ICTRP (NCT01906489). Stand des Eintrags: 02.07.2022. [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01906489">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01906489</a>	A3
83	NCT01381094	Akebia Therapeutics (2011): AKB-6548-CI-0005 - Phase 2a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose Range Study to Assess the Pharmacodynamic Response, Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of 42-Day Repeat Oral Doses of AKB-6548 in Subjects With Anemia Secondary to Chronic Kidney Disease (CKD), Stages 3 and 4 - WHO ICTRP (NCT01381094). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01381094">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01381094</a>	A3

Nr.	Register-Nr.	Titel	Ausschlussgrund
84	NCT01235936	Akebia Therapeutics (2010): AKB-6548-CI-0004 - Phase 2a Open-Label Pilot Study to Assess the Pharmacodynamic Response, Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of 28-Day Repeat Oral Doses of AKB-6548 in Subjects With Anemia Secondary to Chronic Kidney Disease (CKD), Stages 3 and/or 4 - WHO ICTRP (NCT01235936). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01235936">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01235936</a>	A5

**Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-306 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 4-306 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-306 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie AKB-6548-CI-0016 (kurz: CI-0016)

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das Hauptziel dieser Studie war der Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Vadadustat im Vergleich zu Darbepoetin alfa (nachfolgend: Darbepoetin) für die Erhaltungstherapie der Anämie nach der Korrektur des Hb-Wertes oder der Umstellung von der derzeitigen ESA-Therapie bei dialysepflichtigen CKD-Patienten, die kürzlich eine Dialysebehandlung begonnen haben.
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Die CI-0016 ist eine randomisierte, offene, sponsorverblindete, aktiv-kontrollierte, globale, multizentrische Phase-III-Studie zu Vadadustat im Vergleich zu Darbepoetin für die Therapie der Anämie nach Korrektur des Hb-Wertes oder Umstellung von einer aktuellen ESA-Therapie bei erwachsenen Patienten mit inzidenter Dialyse (Beginn einer chronischen Peritoneal- oder Hämodialyse innerhalb von 16 Wochen vor dem Screening).</p> <p>Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1 randomisiert, wobei nach den folgenden Faktoren stratifiziert wurde:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geographische Region (USA versus EU versus Rest der Welt)</li> <li>• NYHA- Herzinsuffizienzklasse (Klasse 0 oder I versus Klasse II oder III)</li> <li>• Hb-Wert zu Baseline (&lt; 9,5 versus ≥ 9,5 g/dl)</li> </ul> <p>Im Anschluss an die Randomisierung folgten die drei Studienphasen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Korrektur- bzw. Umstellungs- und Erhaltungsphase (Woche 0 bis 52): initialer Zeitraum der Einnahme der Studienmedikation zur Erhaltung des Hb-Wertes (Woche 0 bis 23), primärer Wirksamkeitszeitraum (Woche 24 bis 36) und sekundärer Wirksamkeitszeitraum (Woche 40 bis 52)</li> <li>• Langfristiger Behandlungszeitraum (Woche 53 bis Ende der Behandlung): Fortführung der Studienmedikation zur Bewertung der Langzeitsicherheit</li> <li>• Nachbeobachtungszeitraum (Ende der Behandlung + 4 Wochen): Nachuntersuchung zur Sicherheit (entweder persönlich oder telefonisch)</li> </ul> <p>Patienten, die die Studienmedikation frühzeitig absetzten, wurden bis zum Ende der Studie weiterverfolgt, um schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse zu beurteilen.</p>

<p><b>3b</b></p>	<p>Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung</p>	<p>Insgesamt gab es 6 wesentliche Änderungen des Studienprotokolls (Version 1.0 vom 22.03.2016).</p> <p><b>Amendment 1</b> (07.06.2017)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Das Studiendesign wurde von der ursprünglichen Screening-Periode von bis zu 4 Wochen auf bis zu 8 Wochen aktualisiert und erlaubte die Supplementierung von Eisen, Vitamin B<sub>12</sub> und Folsäure während der Screening-Periode nach Bedarf.</li> <li>• Aktualisierung der Ausschlusskriterien 3 und 11 aufgrund der Aktualisierung der Screening-Periode von bis zu 4 Wochen auf bis zu 8 Wochen.</li> </ul> <p><b>Amendment 2</b> (28.08.2017)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In Anlehnung an den Behandlungsstandard für CKD-Patienten mit inzidenter Dialyse wurde die Beschränkung für die Einnahme von ESA in den 4 Wochen vor und während des ersten Screening-Zeitraums aufgehoben.</li> </ul> <p><b>Amendment 3</b> (18.01.2018)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 5.3 (sekundäre Wirksamkeitsendpunkte) wurde aktualisiert, um mehrere wichtige sekundäre Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte in Übereinstimmung mit dem SAP hinzuzufügen.</li> <li>• Abschnitt 7.2: Einschlusskriterium Nr. 3 wurde dahingehen geändert, dass Patienten zugelassen wurden, die einen mittleren Hb-Wert zwischen 8,0 und 11,0 g/dl aufwiesen, welcher aus dem Durchschnitt aus 2 Hb-Werten ermittelt wurde, die vom Zentrallabor während des Screenings gemessen wurden.</li> <li>• Abschnitt 7.3: Ausschlusskriterium Nr. 19 wurde hinzugefügt, um Patienten zu definieren und auszuschließen, die innerhalb von 8 Wochen vor oder während des Screenings auf ein ESA hyporesponsiv waren.</li> <li>• Abschnitt 8.4.4 (Richtlinien zur Dosierung und Dosisanpassung): Es wurde klargestellt, dass der Prüfarzt nach Beendigung der ESA-Rescue-Therapie die Möglichkeit hat, das Studienmedikament in der gleichen Dosierung wie zuvor oder in einer um eine Dosisstufe höheren Dosierung wieder aufzunehmen.</li> <li>• Abschnitt 8.4.6 (Eisensupplementierung) wurde aktualisiert, um den veröffentlichten Leitlinien zu entsprechen, die eine Eisensupplementierung während der Studie vorschreiben, wenn das Serumferritin &lt; 100 µg/l oder die Serum-TSAT &lt; 20 % ist.</li> <li>• Abschnitt 8.4.7.2 (optionale ESA-Rescue-Therapie) wurde aktualisiert, um den veröffentlichten Leitlinien zu entsprechen, die den Schwellenwert für den Hb-Wert auf</li> </ul>
------------------	--	--

		<p>9,5 g/dl für die Einleitung der ESA-<i>Rescue</i>-Therapie anheben.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 10.1.2 (SUE) wurde dahingehend aktualisiert, dass alle neuen und rezidivierenden malignen Erkrankungen (mit wenigen Ausnahmen) als SUE gemeldet werden müssen, um die Berichterstattung zu standardisieren. Wenn bei einem Patienten während der Studie ein Basalzellkarzinom der Haut, ein Plattenepithelkarzinom oder ein Zervixkarzinom <i>in situ</i> auftrat oder sich diese Ereignisse gegenüber dem Ausgangswert verschlechterten, musste der Prüfarzt entscheiden, ob das Ereignis als UE oder SUE zu melden war.</li> <li>• Abschnitt 11.1.1 (Stichprobenumfang für den primären Wirksamkeitsendpunkt) wurde aktualisiert, um eine Änderung der Nichtunterlegenheitsgrenze von -0,5 g/dl aus -1,0 g/dl zu berücksichtigen.</li> <li>• Abschnitt 11.6.3 (Subgruppen) wurden aktualisiert, um die wichtigsten Subgruppen für die folgende Analyse zu präspezifizieren.</li> </ul> <p><b>Amendment 4</b> (13.09.2018)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 7.3: Aktualisierung des Ausschlusskriteriums Nr. 3, um klarzustellen, dass Erythrozytentransfusionen innerhalb von 8 Wochen vor der Randomisierung nicht gestattet waren.</li> <li>• Abschnitt 7.5.5.1 (Vorübergehende Unterbrechung der Studienmedikation) wurde dahingehend aktualisiert, dass bei einer vorübergehenden Unterbrechung der Studienmedikation für mehr als 60 Tage der klinische Monitor kontaktiert werden musste, bevor die Studienmedikation wieder aufgenommen wird.</li> <li>• Abschnitt 8.4.3 (Verblindung) wurde aktualisiert, um Informationen darzustellen, für die die Studienteams des Sponsors und des Auftragsforschungsinstituts verblindet blieben.</li> <li>• Abschnitt 11.1.1 (Stichprobenumfang für den primären Wirksamkeitsendpunkt) wurde aktualisiert, um eine Änderung der Nichtunterlegenheitsgrenze von -1,0 auf -0,75 g/dl widerzuspiegeln.</li> <li>• Abschnitt 11.1.2 (Stichprobenumfang für den primären Sicherheitsendpunkt) wurde geändert, um eine aktualisierte Definition des primären Sicherheitsendpunktes aufzunehmen und zu erläutern, wie die Nichtunterlegenheit zwischen den Behandlungsgruppen ermittelt wurde.</li> </ul> <p><b>Amendment 5</b> (18.12.2018)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Leberfunktionstests wurden in den Jahren 2, 3 und 4 auf die Wochen 64, 88, 116, 140, 168 und 192 ausgeweitet,</li> </ul>
--	--	---



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>um Daten zum besseren Verständnis des hepatischen Profils von Vadadustat zu sammeln.</p> <p><b>Amendment 6</b> (26.02.2019)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 9.4 (Absetzen des Studienmedikaments) wurde hinzugefügt, um die Tabelle mit den Ergebnissen der Leberfunktionstests aufzunehmen, die ein dauerhaftes Absetzen von Vadadustat erfordern würden.</li> <li>• Abschnitt 10.1.1 (Unerwünschte Ereignisse [UE]) wurde aktualisiert, um Erhöhungen von ALT oder AST um mehr als das 3-fache der oberen Normgrenze gemeinsam mit einer Erhöhung des Gesamtserumbilirubins um mehr als das 2-fache der oberen Normgrenze aus den Bedingungen für ein vorübergehendes Absetzen auszuschließen, da dies nun eine Bedingung für ein dauerhaftes Absetzen darstellte.</li> </ul>
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien</b></p> <p>Um in die Studie eingeschlossen werden zu können, musste ein Patient die folgenden Einschlusskriterien erfüllen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Alter <math>\geq</math> 18 Jahre.</li> <li>2. Beginn einer chronischen Erhaltungsdialyse (entweder Peritoneal- oder Hämodialyse) für Nierenerkrankungen im Endstadium innerhalb von 16 Wochen vor dem Screening.</li> <li>3. Mittlerer Screening-Hb-Wert zwischen 8,0 und 11,0 g/dl, bestimmt durch den Durchschnitt von 2 Hb-Werten, die von einem Zentrallabor während des Screenings gemessen wurden.</li> <li>4. Serumferritin <math>\geq</math> 100 ng/ml und TSAT <math>\geq</math> 20 % während des Screenings.</li> <li>5. Folat- und Vitamin B12-Messungen <math>\geq</math> der unteren Normgrenze während des Screenings.</li> <li>6. Der Patient hat die Verfahren und Anforderungen der Studie verstanden und eine schriftliche Einwilligung sowie Genehmigung für die Weitergabe geschützter Gesundheitsinformationen erteilt.</li> </ol> <p><b>Ausschlusskriterien</b></p> <p>Patienten, die eines der folgenden Kriterien erfüllten, kamen für die Teilnahme an der Studie nicht in Frage:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Patienten mit Anämie aufgrund einer anderen Ursache als CKD oder Patienten mit aktiven Blutungen oder kürzlichem Blutverlust.</li> <li>2. Patienten mit Sichelzellkrankheit, myelodysplastischen Syndromen, Knochenmarkfibrose, hämatologischem Malignom, Myelom, hämolytischer Anämie, Thalassämie oder reiner Erythrozytenaplasie.</li> <li>3. Erythrozytentransfusion innerhalb von 8 Wochen vor der Randomisierung.</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> <li>4. Voraussichtliche Wiederherstellung einer ausreichenden Nierenfunktion, sodass keine Dialyse mehr benötigt wird.</li> <li>5. AST / Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (SGOT), ALT / Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (SGPT) oder Gesamtbilirubin über dem 2-fachen der oberen Normgrenze während des Screenings. Probanden mit einer Vorgeschichte des Gilbert-Syndroms wurden nicht ausgeschlossen.</li> <li>6. Unkontrollierter Bluthochdruck (definiert als bestätigter systolischer Blutdruck vor der Dialyse &gt; 190 mmHg oder diastolischer Blutdruck &gt; 110 mmHg in Ruhe) während des Screenings. Hinweis: Die Teilnahmeberechtigung basierte ausschließlich auf dem Blutdruck bei Screening-Besuch 1 und Screening-Besuch 2.</li> <li>7. Schwere Herzinsuffizienz beim Screening (NYHA-Klasse IV).</li> <li>8. Akutes Koronarsyndrom (Krankenhausaufenthalt wegen instabiler Angina pectoris oder Myokardinfarkt), chirurgischer oder perkutaner Eingriff wegen koronarer, zerebrovaskulärer oder peripherer Arterienerkrankung (Aorta oder untere Extremitäten), chirurgischer oder perkutaner Herzklappenersatz oder -reparatur, anhaltender ventrikulärer Tachykardie, Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz oder Schlaganfall innerhalb von 12 Wochen vor oder während des Screenings.</li> <li>9. Aktive Malignitäten in der Vorgeschichte innerhalb von 2 Jahren vor oder während des Screenings, mit Ausnahme eines behandelten Basalzellkarzinoms der Haut, eines kurativ resezierten Plattenepithelkarzinoms der Haut oder eines Zervixkarzinoms <i>in situ</i>.</li> <li>10. Vorgeschichte einer tiefen Venenthrombose oder Lungenembolie innerhalb von 12 Wochen vor der Randomisierung.</li> <li>11. Vorgeschichte von Häm siderose oder Hämochromatose.</li> <li>12. Vorgeschichte einer früheren Organtransplantation oder einer geplanten Organtransplantation (Probanden auf der Warteliste für eine Nierentransplantation oder mit einer gescheiterten Nierentransplantation in der Vorgeschichte wurden nicht ausgeschlossen) oder einer früheren hämatopoetischen Stammzellen- oder Knochenmarktransplantation (Hornhauttransplantationen und Stammzellentherapie bei Kniearthrose wurden nicht ausgeschlossen).</li> <li>13. Überempfindlichkeit gegen Vadadustat, Darbepoetin oder einen ihrer Hilfsstoffe.</li> <li>14. Verwendung eines Prüfmedikaments oder Teilnahme an einer Prüfstudie innerhalb von 30 Tagen oder 5 Halbwertszeiten des Prüfmedikaments (je nachdem,</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>welcher Zeitraum länger ist) vor oder während des Screenings.</p> <p>15. Frühere Teilnahme an dieser Studie oder frühere Teilnahme an einer Studie mit einem anderen HIF-PHI als Vadadustat.</p> <p>16. Schwangere oder stillende Frauen, sowie Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht in der Lage oder nicht willens waren, eine akzeptable Verhütungsmethode anzuwenden.</p> <p>17. Nicht vasektomierte männliche Patienten, die nicht in der Lage oder nicht willens waren, eine akzeptable Verhütungsmethode anzuwenden.</p> <p>18. Jeder andere Grund, der den Patienten nach Ansicht des Prüfarztes als ungeeignet für die Teilnahme an der Studie erscheinen ließ.</p> <p>19. Patienten, die innerhalb von 8 Wochen vor oder während des Screenings die Kriterien einer ESA-Resistenz erfüllten, welche wie folgt definiert waren:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Epoetin &gt; 7700 Einheiten/Dosis 3 x wöchentlich oder &gt; 23000 Einheiten pro Woche;</li> <li>b. Darbepoetin &gt; 100 µg/Woche;</li> <li>c. Methoxy-Polyethylenglykol-Epoetin beta &gt; 100 µg jede zweite Woche oder &gt; 200 µg jeden Monat.</li> </ol>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Die Studie wurde in 83 Zentren in 10 Ländern international durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Argentinien</li> <li>• Brasilien</li> <li>• Italien</li> <li>• Mexiko</li> <li>• Polen</li> <li>• Portugal</li> <li>• Korea</li> <li>• Russland</li> <li>• Ukraine</li> <li>• USA</li> </ul>
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><b>Vadadustat</b></p> <p>Vadadustat wurde als 150 mg weiße bis cremefarbene, runde, bikonvexe Filmtabletten zur oralen Einnahme bereitgestellt.</p> <p>Die Anfangsdosis von Vadadustat betrug 300 mg/Tag (zwei 150-mg-Filmtabletten). Im Anschluss waren im Verlauf der Studie Dosisanpassungen auf 150, 300, 450 und 600 mg täglich möglich, um die Ziel-Hb-Werte zu erreichen oder zu halten und gleichzeitig einen übermäßigen Anstieg zu minimieren.</p> <p><b>Darbepoetin</b></p> <p>Darbepoetin wurde in seiner handelsüblichen Primärverpackung in Fertigspritzen als injizierbare Lösung zur intravenösen oder subkutanen Verabreichung bereitgestellt. Im Allgemeinen</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>wurde Darbepoetin bei Patienten, die eine Hämodialyse erhielten, intravenös und bei Patienten, die eine Peritonealdialyse erhielten, subkutan verabreicht. Die Darbepoetin-Dosen konnten je nach Entscheidung des Prüfarztes und örtlicher Praxis selbst oder von medizinischem Fachpersonal in den Kliniken, der Einrichtung des Prüfzentrums oder zu Hause verabreicht werden.</p> <p>Die Anfangsdosis von Darbepoetin basierte auf der US-amerikanischen Produktinformation für Prüfzentren in den USA und auf der europäischen SmPC für alle Prüfzentren außerhalb der USA. Für Patienten, die bereits Darbepoetin erhielten, basierte das initiale Dosierungsschema in der Studie auf dem vorherigen Dosierungsschema.</p> <p><b>Dosisanpassungen von Vadadustat und Darbepoetin</b></p> <p>Dosisanpassungen von Vadadustat und Darbepoetin wurden mit dem Ziel vorgenommen, die jeweils geltenden Ziel-Hb-Werte zu erreichen oder zu halten und gleichzeitig einen übermäßigen Anstieg zu minimieren. Die Ziel-Hb-Werte betragen 10,0 bis 11,0 g/dl in den USA und 10,0 bis 12,0 g/dl außerhalb der USA.</p> <p>Dosisanpassungen erfolgten basierend auf Messungen des Hb-Wertes mittels HemoCue®, welche in Woche 0 bis 12 alle 2 Wochen und anschließend alle 4 Wochen stattfanden. Dosiserhöhungen durften maximal alle 4 Wochen erfolgen, während Dosisenkungen häufiger erlaubt waren. Im Fall von Vadadustat erfolgten Dosisanpassungen in 150-mg-Schritten, im Fall von Darbepoetin in ~25%-Schritten ausgehend von der aktuellen Dosierung.</p>
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	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><b>Primärer Endpunkt (Wirksamkeit)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderung des mittleren Hb-Wertes von Baseline zum primären Wirksamkeitszeitraum (Woche 24 bis 36)</li> </ul> <p><b>Wichtigster sekundärer Endpunkt (Wirksamkeit)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderung des mittleren Hb-Wertes von Baseline zum sekundären Wirksamkeitszeitraum (Woche 40 bis 52)</li> </ul> <p><b>Weitere sekundäre Wirksamkeitsendpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderung des mittleren Hb-Wertes von Baseline zum kombinierten primären und sekundären Wirksamkeitszeitraum (Woche 24 bis 52)</li> <li>• Mittlerer Hb-Wert im Zielbereich im primären Wirksamkeitszeitraum (Woche 24 bis 36)</li> <li>• Mittlerer Hb-Wert im Zielbereich im sekundären Wirksamkeitszeitraum (Woche 40 bis 52)</li> <li>• Mindestens 1 Hb-Wert im Zielbereich im primären Wirksamkeitszeitraum (Woche 24 bis 36)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mindestens 1 Hb-Wert im Zielbereich im sekundären Wirksamkeitszeitraum (Woche 40 bis 52)</li> <li>• Anteil der Zeit mit Hb-Wert Zielbereich bei mindestens der Hälfte der Beobachtungen im primären Wirksamkeitszeitraum (Woche 24 bis 36)</li> <li>• Anteil der Zeit mit Hb-Wert im Zielbereich bei mindestens der Hälfte der Beobachtungen im sekundären Wirksamkeitszeitraum (Woche 40 bis 52)</li> <li>• Hb-Anstieg von &gt; 1,0 g/dl von Baseline bis Woche 52</li> <li>• Zeit bis zum Erreichen eines Hb-Anstiegs von &gt; 1,0 g/dl gegenüber dem Hb-Baselinewert (zensiert in Woche 52)</li> <li>• Änderung des mittleren Hb-Wertes von Baseline zum sekundären Wirksamkeitszeitraum (Woche 40 bis 52), stratifiziert nach der ESA-Exposition vor Studienbeginn</li> <li>• Erhalt einer Erythrozytentransfusion</li> <li>• Zeit bis zur ersten Erythrozytentransfusion</li> <li>• Gesamtzahl der erhaltenen Erythrozytentransfusionen</li> <li>• Rate der Erythrozytentransfusionen berechnet als Anzahl der Episoden geteilt durch die Dauer der Risikonachsorge in Patientenjahren</li> <li>• Erhalt einer ESA-Rescue-Therapie (im Darbepoetin-Arm, ausschließlich die Nutzung eines anderen ESA als Darbepoetin sowie die Erhöhung der Darbepoetin-Dosis, die vom Prüfarzt spezifisch als Rettungsmaßnahme [„Rescue“] bezeichnet wurde)</li> <li>• Zeit bis zur ersten ESA-Rescue-Therapie</li> <li>• Gesamtzahl und maximale Dauer der ESA-Rescue-Behandlungsepisoden</li> <li>• Dosisanpassung von Baseline zu Woche 52</li> <li>• Anteil der Patienten, die ab Baseline bis Woche 52 eine intravenöse Eisentherapie erhalten haben</li> <li>• Mittlere monatliche Dosis von intravenös verabreichtem Eisen</li> <li>• Mittlere Änderung von Hepcidin, Ferritin, der TIBC, des Serumeisens und der TSAT von Baseline zum primären Wirksamkeitszeitraum (Woche 24 bis 36)</li> <li>• Mittlere Änderung von Hepcidin, Ferritin, der TIBC, des Serumeisens und der TSAT von Baseline zum sekundären Wirksamkeitszeitraum (Woche 40 bis 52)</li> </ul> <p><b>Weitere Laborparameter</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderung des Serumglukosespiegels von Baseline zum primären Wirksamkeitszeitraum (Woche 24 bis 36)</li> <li>• Änderung der Lipidparameter von Baseline zum primären Wirksamkeitszeitraum (Woche 24 bis 36) – einschließlich Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin und Triglyceride</li> </ul> <p><b>Primärer Sicherheitsendpunkt</b></p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten kardiovaskulären Ereignis (MACE), definiert als Tod jeglicher Ursache, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall</li> </ul> <p><b>Weitere Sicherheitsendpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alternative MACE-Definition: Eintreten eines kardiovaskulären Todes, nicht-tödlichen Myokardinfarktes oder nicht-tödlichen Schlaganfalls</li> <li>• Erweitertes MACE definiert als MACE (Tod jeglicher Ursache, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall) plus <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis</li> <li>○ Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz</li> <li>○ ein thromboembolisches Ereignis</li> <li>○ ein thromboembolisches Ereignis unter Ausschluss von Thrombosen eines Gefäßzugangs</li> <li>○ Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis unter Ausschluss von Thrombosen eines Gefäßzugangs</li> </ul> </li> <li>• Tod jeglicher Ursache</li> <li>• Plötzlicher Tod</li> <li>• Kardiovaskulärer Tod</li> <li>• Nicht-kardiovaskulärer Tod</li> <li>• Tödlicher / nicht-tödlicher Myokardinfarkt</li> <li>• Tödlicher / nicht-tödlicher Schlaganfall</li> <li>• Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz</li> <li>• Thromboembolische Ereignisse definiert als arterielle Thrombose, tiefe Venenthrombose, Lungenembolie oder Thrombosen eines Gefäßzugangs</li> <li>• Hospitalisierung</li> <li>• Hb &gt; 12,0 g/dl, &gt; 13,0 g/dl oder &gt; 14,0 g/dl</li> <li>• Hb &lt; 8,0 g/dl oder &lt; 9,0 g/dl</li> <li>• Hb-Anstieg &gt; 1,0 g/dl innerhalb eines 2-Wochen-Intervalls oder &gt; 2,0 g/dl innerhalb eines 4-Wochen-Intervalls</li> <li>• Vitalzeichen und klinische Laborwerte</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse (UE)</li> <li>• UE differenziert nach Schweregrad</li> <li>• Schwerwiegende UE (SUE)</li> <li>• UE von besonderem Interesse: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Überempfindlichkeit</li> <li>○ Hyperkaliämie</li> <li>○ Verschlechterung Hypertonie</li> <li>○ Lebertoxizität</li> <li>○ Pulmonale Hypertonie</li> <li>○ Herzklappenerkrankung</li> <li>○ Erkrankung der Nebenniere</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Malignität</li> <li>○ Kongestives Herzversagen</li> <li>○ Netzhautbezogene UE</li> </ul> <p><b>Exploratorische Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Biomarker (einschließlich, aber nicht beschränkt auf den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor [VEGF])</li> <li>● Zeit bis zum Erreichen eines stabilen Hb-Wertes im Zielbereich</li> <li>● Anteil der Patienten mit Hb-Werten im Zielbereich ohne Nachweis einer Eisenüberladung</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Im Rahmen von Amendment 3, wurden dem Studienprotokoll am 18.01.2018 sekundäre Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte in Übereinstimmung mit dem SAP ergänzt.</p> <p><b>Wirksamkeitsendpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Anteil der Zeit mit Hb-Wert Zielbereich bei mindestens der Hälfte der Beobachtungen im primären Wirksamkeitszeitraum (Woche 24 bis 36)</li> <li>● Anteil der Zeit mit Hb-Wert im Zielbereich bei mindestens der Hälfte der Beobachtungen im sekundären Wirksamkeitszeitraum (Woche 40 bis 52)</li> <li>● Zeit bis zum Erreichen eines Hb-Anstiegs von &gt; 1,0 g/dl gegenüber dem Hb-Baselinewert</li> <li>● Änderung des mittleren Hb-Wertes von Baseline zum sekundären Wirksamkeitszeitraum (Woche 40 bis 52), stratifiziert nach der ESA-Exposition vor Studienbeginn</li> <li>● Anteil der Patienten, die ab Baseline bis Woche 52 eine intravenöse Eisentherapie erhalten haben</li> </ul> <p><b>Sicherheitsendpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Erweitertes MACE definiert als MACE (Tod jeglicher Ursache, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall), Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis</li> <li>● Tödlicher Myokardinfarkt</li> <li>● Tödlicher Schlaganfall</li> <li>● Plötzlicher Tod</li> <li>● Kardiovaskulärer Tod</li> <li>● Nicht-kardiovaskulärer Tod</li> <li>● Hospitalisierung</li> <li>● Hb &lt; 8,0 g/dl</li> </ul>
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Das Ziel dieser Studie ist der Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Vadadustat im Vergleich zu Darbepoetin für die Erhaltungstherapie der Anämie nach Korrektur des Hb-Wertes

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>oder der Umstellung von einer bestehenden ESA-Therapie bei dialysepflichtigen CKD-Patienten. Die Fallzahl wurde mit dem Ziel berechnet, dass eine ausreichende Power sowohl für den primären Wirksamkeits- als auch den primären Sicherheitsendpunkt erreicht wird.</p> <p>Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie war definiert als „Änderung des mittleren Hb-Wertes von Baseline bis zum ersten Wirksamkeitszeitraum (Woche 24 bis 36)“, wobei das primäre Wirksamkeitsziel der Studie im Nachweis der Nichtunterlegenheit von Vadadustat gegenüber Darbepoetin bestand. Dabei wurde die gleiche mittleren Änderung des Hb-Wertes von Baseline zum ersten Wirksamkeitszeitraum unter Vadadustat und Darbepoetin mit einer gemeinsamen Standardabweichung von 1,5 g/dl angenommen. Die Nichtunterlegenheit wurde auf Grundlage eines zweiseitigen 95-%-Konfidenzintervalls für den Unterschied zwischen dem Vadadustat- und dem Darbepoetin-Arm und unter der Verwendung der Nichtunterlegenheitsgrenze von -0,75 g/dl bestimmt. Unter diesen Annahmen wurden etwa 150 Probanden pro Behandlungsgruppe benötigt, um eine Power von &gt; 90 % für den Nachweis der Nichtunterlegenheit zu erreichen.</p> <p>Der primäre Sicherheitsendpunkt war definiert als „Zeit bis zum ersten MACE“, wobei die Auswertung basierend auf den gepoolten Ergebnissen der beiden INNO<sub>2</sub>VATE-Studien CI-0016 und CI-0017 erfolgte. Der Stichprobenumfang in Bezug auf diesen Endpunkt wurde auf Grundlage der Anzahl der Ereignisse bestimmt, die zum Nachweis der Nichtunterlegenheit des zweiseitigen 95-%-Konfidenzintervalls für das Hazard Ratio (Vadadustat / Darbepoetin) benötigt wurden. Unter der Annahme, dass es keinen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gäbe, wurde eine Anzahl von insgesamt 631 Ereignissen berechnet, um die Nichtunterlegenheit mit einer Power von 80 % unter der Verwendung einer Nichtunterlegenheitsgrenze von 1,25 bzw. mit einer Power von &gt; 90 % unter der Verwendung einer Nichtunterlegenheitsgrenze von 1,3 nachzuweisen. Bei einem Hazard Ratio von 0,95 zugunsten von Vadadustat, wäre hingegen eine Power von &gt; 90 % für den Nachweis der Nichtunterlegenheit mit einer Nichtunterlegenheitsgrenze von 1,25 gegeben. Basierend auf einer umfassenden Überprüfung der verfügbaren epidemiologischen und prospektiven klinischen Studien in dem Anwendungsgebiet, wurde eine MACE-Rate von 12 % jährlich erwartet. Die Anzahl der MACE in jeder Studie hing von der tatsächlichen Struktur und dem Umfang der Rekrutierung sowie von der Dauer der Nachbeobachtung ab.</p>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es waren keine Interimsanalysen geplant.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die in Frage kommenden Patienten wurden mittels permutierter Blockrandomisierung im Verhältnis 1:1 über das IWRS entweder auf Vadadustat oder Darbepoetin randomisiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Probanden wurden mittels permutierter Blockrandomisierung im Verhältnis 1:1 auf Vadadustat oder Darbepoetin randomisiert, wobei die Stratifizierung nach den folgenden Kriterien erfolgte: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geographische Region (USA versus EU versus Rest der Welt)</li> <li>• NYHA- Herzinsuffizienzklasse (Klasse 0 oder I versus Klasse II oder III)</li> <li>• Hb-Wert zu Baseline (&lt; 9,5 versus ≥ 9,5 g/dl)</li> </ul>
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge ( <i>allocation concealment</i> ) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Behandlungen wurden unverblindet verabreicht, wobei die Zuweisung der Behandlung durch das IWRS erfolgte. Die Studienteams von Prüfer, Sponsor und Auftragsforschungsinstitut wussten nicht, welche Behandlung als nächstes zugewiesen wurde.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung wurde mithilfe des IWRS entsprechend der in Item 8b aufgeführten Stratifizierungsfaktoren während der Randomisierungsvisite durchgeführt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Nein b) Nein c) Ja  Die Behandlungen wurden unverblindet verabreicht. Um Verzerrungen zu minimieren, waren die Studienteams des Sponsors und des Auftragsforschungsinstituts für die gemäß der Behandlung aggregierten Analysen verblindet. Es wurde davon ausgegangen, dass die Wirksamkeitsbewertung bei einem offenen Studiendesign nicht verzerrt werden kann, da die Hb-Werte objektiv sind und für alle Wirksamkeitsendpunkte von einem Zentrallabor gemessen wurden. Darüber hinaus

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>beinhaltete die Studie eine verblindete Beurteilung von MACE, den Einsatz eines unabhängigen Datenüberwachungskomitees und einen identischen Zeitplan für Besuche, Verfahren und Bewertungen für beide Behandlungsgruppen, um das Verzerrungspotential zu verringern. Um die Subjektivität der Dosisanpassung zu verringern, erfolgte die Anpassung der Dosen für Vadadustat und Darbepoetin auf der Grundlage der Hb-Konzentration und der Dosisanpassungsalgorithmen. Das Endpunktbewertungskomitee blieb während des gesamten Studienverlaufs verblindet.</p>
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><b>Analysierte Populationen</b></p> <p><u>Randomisierte Population</u></p> <p>Die randomisierte Population bestand aus allen randomisierten Patienten.</p> <p><u>FAS-Population</u></p> <p>Die FAS-Population bestand aus allen Patienten in der randomisierten Population, die mindestens eine Dosis des Studienmedikamentes erhalten haben und bei denen mindestens eine Hb-Wert-Messung durchgeführt wurde. Die Analysen dieser Population basierten auf der randomisierten Behandlung.</p> <p><u>Safety-Population</u></p> <p>Die <i>Safety</i>-Population bestand aus allen Patienten in der randomisierten Population, die mindestens eine Dosis des Studienmedikamentes erhalten haben. Die Analysen dieser Population basierten auf der tatsächlich erhaltenen Behandlung. Patienten, die sowohl Vadadustat als auch Darbepoetin erhalten haben (Ausnahme: <i>ESA-Rescue</i>-Therapie), wurden nach dem häufiger erhaltenen Studienmedikament klassifiziert.</p> <p><u>PP-Population</u></p> <p>Die PP-Population bestand aus allen randomisierten Patienten, die während des primären Wirksamkeitszeitraums (Woche 24 bis 36) das Studienmedikament erhalten haben, bei denen während des primären Wirksamkeitszeitraums mindestens eine Hb-Wert-Messung durchgeführt wurde und die (vor Woche 36) keine kritischen oder schwerwiegenden Protokollabweichungen aufwiesen, die sich auf die Analysen des primären Endpunktes auswirkten. Die Analysen dieser Population basierten auf der tatsächlich erhaltenen Behandlung. Wesentliche Protokollabweichungen, die zum Ausschluss von Patienten aus der PP-Population führten, wurden vor der Datenbanksperrung spezifiziert.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Für die Wirksamkeitsanalysen wurden die randomisierte, die FAS- und die PP-Population herangezogen, während für die Sicherheitsanalysen (einschließlich MACE) die <i>Safety</i>-Population herangezogen wurde.</p> <p><b>Analyse des primären und des wichtigsten sekundären Wirksamkeitsendpunkts</b></p> <p>Der primäre Endpunkt der Studie war die „Änderung des mittleren Hb-Wertes von Baseline zum primären Wirksamkeitszeitraum (Woche 24 bis 36)“, während der wichtigste sekundäre Endpunkt die „Änderung des mittleren Hb-Wertes zum sekundären Wirksamkeitszeitraum (Woche 40 bis 52)“ war. Es wurde die Nichtunterlegenheit von Vadadustat gegenüber Darbepoetin untersucht, wobei die Nichtunterlegenheitsgrenze bei <math>-0,75</math> g/dl, angewandt auf die Differenz der mittleren Hb-Wert-Änderung, lag. Für die Differenz der mittleren Hb-Wert-Änderung wurde mittels ANCOVA mit multipler Imputation ein zweiseitiges 95-%-Konfidenzintervall berechnet, was einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 entspricht. Als Sensitivitätsanalyse wurden gemischte Modelle für wiederholte Messungen (MMRM) für beobachtete Daten verwendet.</p> <p>Der sekundäre Wirksamkeitsendpunkt sollte nur dann formal analysiert werden, wenn die Nichtunterlegenheit für den primären Wirksamkeitsendpunkt nachgewiesen wurde.</p> <p><b>Analyse weiterer Wirksamkeitsendpunkte</b></p> <p>Der allgemeine Ansatz für die Analyse der übrigen kontinuierlichen Endpunkte war die ANCOVA mit oder ohne multiple Imputation.</p> <p>Für binäre Endpunkte wurde im Allgemeinen eine Mantel-Haenszel-Schätzung der Risikodifferenz, stratifiziert nach den Baseline-Stratifikationsfaktoren, mit oder ohne multiple Imputation durchgeführt.</p> <p>Für Ereigniszeitanalysen wurden im Allgemeinen Cox-Modelle, stratifiziert nach den in Item 8b genannten Faktoren, angewandt.</p> <p><b>Analyse des primären Sicherheitsendpunktes</b></p> <p>Der primäre Sicherheitsendpunkt in der Studie war die „Zeit bis zum ersten MACE“, basierend auf den ersten Ereignissen von MACE nach Verabreichung der ersten Dosis des Studienmedikaments. In Bezug auf die MACE-Daten, fand eine gepoolte Analyse der Daten der <i>Safety</i>-Populationen der Studien CI-0016 und CI-0017 statt. Der Vergleich der Behandlungen basierte auf dem Hazard Ratio und seinem 95-%-Konfidenzintervall, welches durch das Cox-Regressionsmodell</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		ermittelt wurde. Zudem wurden Kaplan-Meier-Kurven für die „Zeit bis zum Auftreten des ersten MACE“ erstellt. Für ein besseres Verständnis des Unterschiedes zwischen den Behandlungsarmen, wurden die p-Werte der Log-Rank-Tests zusammen mit den Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Es wurden Subgruppenanalysen für die folgenden Baseline-Charakteristika durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter: &lt; 65 Jahre oder ≥ 65 Jahre</li> <li>• Geschlecht: männlich oder weiblich</li> <li>• Region: USA oder EU oder Rest der Welt</li> <li>• Hb-Wert zu Baseline: &lt; oder ≥ 9,5 g/dl</li> <li>• Ziel-Hb-Wert: abhängig von der Region: USA: 10,0 bis 11,0 g/dl; EU / Rest der Welt: 10,0 bis 12,0 g/dl</li> <li>• NYHA-Klasse: 0 bzw. I oder II bzw. III</li> <li>• Erreichen des regionsspezifischen Hb-Zielbereichs: ja oder nein</li> <li>• Abstammung: schwarz, weiß oder andere</li> <li>• Ethnizität: hispanisch oder nicht hispanisch</li> <li>• Diabetes: ja oder nein</li> <li>• Bluthochdruck: ja oder nein</li> <li>• Kardiovaskuläre Erkrankungen in medizinischer Vorgeschichte: ja oder nein</li> <li>• Dialysetyp: Hämodialyse oder Peritonealdialyse</li> <li>• C-reaktives Protein zu Baseline: ≤ oder &gt; 0,6 mg/dl</li> <li>• TSAT zu Baseline: &lt; oder ≥ Median</li> <li>• Ferritin zu Baseline: &lt; oder ≥ Median</li> <li>• Inzidente Dialyse: ja oder nein</li> <li>• ESA-Dosis bei Baseline: ≤ 90 I.E./kg/Woche, &gt; 90 und &lt; 300 I.E./kg/Woche oder ≥ 300 I.E./kg/Woche</li> </ul>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die <ul style="list-style-type: none"> <li>a) randomisiert wurden,</li> <li>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,</li> <li>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Insgesamt wurden 652 Patienten gescreent, wovon 283 Patienten das Screening nicht bestanden. Die verbleibenden 369 Patienten wurden im Verhältnis von 1:1 in die zwei Behandlungsgruppen randomisiert: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vadadustat: 181</li> <li>• Darbeпоetin: 188</li> </ul> </li> <li>b) Insgesamt erhielten 365 Patienten die Studienmedikation <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vadadustat: 179</li> <li>• Darbeпоetin: 186</li> </ul> </li> <li>c) In der Analyse des primären Endpunktes wurden insgesamt 328 Patienten berücksichtigt <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vadadustat: 157</li> <li>• Darbeпоetin: 171</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><b>Vadadustat:</b></p> <p>Von den 181 randomisierten Patienten, brachen 21 Patienten (11,6 %) die Studie ab. Die Gründe für den Studienabbruch waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod: 15 Patienten (8,3 %)</li> <li>• Widerruf der Einwilligung: 3 Patienten (1,7 %)</li> <li>• Lost to Follow-up: 3 Patienten (1,7 %)</li> </ul> <p>Die Behandlung mit Vadadustat wurde von 60 Patienten (33,1 %) der 181 randomisierten Patienten im Vadadustat-Arm im Verlauf der Studie abgebrochen. Die Gründe für den Abbruch der Behandlung waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patient wollte das Studienmedikament nicht länger erhalten: 20 Patienten (11,0 %)</li> <li>• Inakzeptable Toxizität, Medikamentenunverträglichkeit oder UE: 15 Patienten (8,3 %)</li> <li>• Entscheidung des Prüfarztes: 11 Patienten (6,1 %)</li> <li>• Patient erhielt Nierentransplantation: 7 Patienten (3,9 %)</li> <li>• Mangelnde Wirksamkeit: 1 Patient (0,6 %)</li> <li>• Tod: 1 Patient (0,6 %)</li> <li>• Schwangerschaft: 1 Patient (0,6 %)</li> <li>• Andere Gründe: 4 Patienten (2,2 %)</li> </ul> <p><b>Darbepoetin</b></p> <p>Von den 188 randomisierten Patienten, brachen 23 Patienten (12,2 %) die Studie ab. Die Gründe für den Studienabbruch waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod: 19 Patienten (10,1 %)</li> <li>• Widerruf der Einwilligung: 2 Patienten (1,1 %)</li> <li>• Lost to Follow-up: 2 Patienten (1,1 %)</li> </ul> <p>Die Behandlung mit Darbepoetin wurde von 49 Patienten (26,1 %) der 188 randomisierten Patienten im Darbepoetin-Arm im Verlauf der Studie abgebrochen. Die Gründe für den Abbruch der Behandlung waren hier:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod: 11 Patienten (5,9 %)</li> <li>• Patient erhielt Nierentransplantation: 11 Patienten (5,9 %)</li> <li>• Patient wollte das Studienmedikament nicht länger erhalten: 10 Patienten (5,3 %)</li> <li>• Inakzeptable Toxizität, Medikamentenunverträglichkeit oder UE: 6 Patienten (3,2 %)</li> <li>• Entscheidung des Prüfarztes: 2 Patienten (1,1 %)</li> <li>• Andere Gründe n = 9 (4,8 %)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erste Visite des ersten Patienten: 18.07.2016 Letzte Visite des letzten Patienten: 31.01.2020
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie war ereignisgesteuert, d. h. die maximale Studiendauer war abhängig von der Anzahl der MACE-Ereignisse. Die Studie sollte laut Protokoll beendet werden, wenn in beiden INNO <sub>2</sub> VATE-Studien (CI-0016 und CI-0017) ca. 631 MACE-Ereignisse aufgetreten sind und alle eingeschlossenen Patienten die Möglichkeit hatten, ihre 13. Visite (Woche 36 +/- 5 Tage) zu absolvieren.
<p>a: nach CONSORT 2010.</p> <p>ALT: Alanin-Aminotransferase; ANCOVA: Kovarianzanalyse (<i>analysis of covariance</i>); AST: Aspartat-Aminotransferase; CKD: chronische Nierenerkrankung (<i>chronic kidney disease</i>); ESA: Erythropoese-stimulierende Agenzien; EU: Europäische Union; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; HIF: Hypoxie-induzierter Faktor; IWRS: <i>Interactive Web Response System</i>; KI: Konfidenzintervall ; LDL: <i>Low-Density-Lipoprotein</i>; MACE: schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (<i>major adverse cardiovascular events</i>); MMRM: gemischte Modelle für wiederholte Messungen (<i>mixed model repeated measures</i>); NYHA: <i>New York Heart Association</i> ; PP: <i>Per Protocol</i>; SAP: Statistischer Analyseplan; SGOT: Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; SGPT: Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase; SUE: schwerwiegende UE; TIBC: Gesamteisenbindungskapazität (<i>total iron binding capacity</i>); TSAT: Transferrinsättigung (<i>transferrin saturation</i>); UE: unerwünschte Ereignisse; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (<i>vascular endothelial growth factor</i>)</p>		

Tabelle 4-307 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie AKB-6548-CI-0017 (kurz: CI-0017)

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das primäre Ziel der Studie war der Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Vadadustat im Vergleich zu Darbepoetin alfa (nachfolgend: Darbepoetin) für die Erhaltungstherapie der Anämie bei dialysepflichtigen CKD-Patienten.
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Die CI-0017 ist eine randomisierte, offene, sponsorverblindete, aktiv kontrollierte, globale, multizentrische Phase-III-Studie zu Vadadustat im Vergleich zu Darbepoetin für die Erhaltungstherapie der Anämie bei dialysepflichtigen CKD-Patienten (entweder Peritonealdialyse oder Hämodialyse) nach Umstellung von einer ESA-Therapie.</p> <p>Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1 randomisiert, wobei nach den folgenden Faktoren stratifiziert wurde:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geographische Region (USA versus EU versus Rest der Welt)</li> <li>• NYHA-Herzinsuffizienzklasse (Klasse 0 oder I versus Klasse II oder III)</li> <li>• Hb-Wert zu Baseline (&lt; 10,0 versus ≥ 10,0 g/dl)</li> </ul> <p>Im Anschluss an die Randomisierung folgten die drei Studienphasen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Umstellungs- und Erhaltungsphase (Woche 0 bis 52): Umstellung auf die Studienmedikation zur Erhaltung des Hb-Wertes (Woche 0 bis 23), primärer Wirksamkeitszeitraum (Woche 24 bis 36) und sekundärer Wirksamkeitszeitraum (Woche 40 bis 52)</li> <li>• Langfristiger Behandlungszeitraum (Woche 53 bis Ende der Behandlung): Fortführung der Studienmedikation zur Bewertung der Langzeitsicherheit</li> <li>• Nachbeobachtungszeitraum (Ende der Behandlung + 4 Wochen): Nachuntersuchung zur Sicherheit (entweder persönlich oder telefonisch)</li> </ul> <p>Patienten, die die Studienmedikation frühzeitig absetzten, wurden bis zum Ende der Studie weiterverfolgt, um schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse zu beurteilen.</p>
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Insgesamt gab es 5 wesentliche Änderungen des Studienprotokolls (Version 1.0 vom 06.05.2016).</p> <p><b>Amendment 1</b> (07.06.2017)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Das Studiendesign wurde von der ursprünglichen Screening-Periode von bis zu 4 Wochen auf bis zu 8 Wochen aktualisiert und erlaubte die Supplementierung von</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Eisen, Vitamin B<sub>12</sub> und Folsäure während der Screening-Periode nach Bedarf.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktualisierung des Einschlusskriteriums 3 und der Ausschlusskriterien 3 und 11 aufgrund der Aktualisierung der Screening-Periode von bis zu 4 Wochen auf bis zu 8 Wochen.</li> </ul> <p><b>Amendment 2</b> (18.01.2018)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 5.3 (sekundäre Wirksamkeitsendpunkte) wurde aktualisiert, um mehrere wichtige sekundäre Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte in Übereinstimmung mit dem SAP hinzuzufügen.</li> <li>• Abschnitt 6.1 (Studiendesign) wurde mit einer Erhöhung der Teilnehmerzahl von 2200 auf etwa 2800 Probanden aktualisiert, um die erforderliche Anzahl von schwerwiegenden unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen (MACE) zu erreichen.</li> <li>• Abschnitt 8.4.4 (Richtlinien zur Dosierung und Dosisanpassung): Es wurde klargestellt, dass der Prüfarzt nach Beendigung der ESA-Rescue-Therapie die Möglichkeit hat, das Studienmedikament in der gleichen Dosierung wie zuvor oder in einer, um eine Dosisstufe höheren Dosierung wieder aufzunehmen.</li> <li>• Abschnitt 8.4.6 (Eisensupplementierung) wurde aktualisiert, um den veröffentlichten Leitlinien zu entsprechen, die eine Eisensupplementierung während der Studie vorschreiben, wenn das Serumferritin &lt; 100 µg/l oder die Serum-TSAT &lt; 20 % ist.</li> <li>• Abschnitt 8.4.7.2 (optionale ESA-Rescue-Therapie) wurde aktualisiert, um den veröffentlichten Leitlinien zu entsprechen, die den Schwellenwert für den Hb-Wert auf 9,5 g/dl für die Einleitung der ESA-Rescue-Therapie anheben.</li> <li>• Abschnitt 10.1.2 (SUE) wurde dahingehend aktualisiert, dass alle neuen und rezidivierenden malignen Erkrankungen (mit wenigen Ausnahmen) als SUE gemeldet werden müssen, um die Berichterstattung zu standardisieren. Wenn bei einem Patienten während der Studie ein Basalzellkarzinom der Haut, ein Plattenepithelkarzinom oder ein Zervixkarzinom <i>in situ</i> auftrat oder sich diese Ereignisse gegenüber dem Ausgangswert verschlechterten, musste der Prüfarzt entscheiden, ob das Ereignis als UE oder SUE zu melden war.</li> <li>• Abschnitt 11.1.1 (Stichprobenumfang für den primären Wirksamkeitsendpunkt) wurde aktualisiert, um eine Änderung der Nichtunterlegenheitsgrenze von -0,5 g/dl aus -1,0 g/dl zu berücksichtigen.</li> </ul>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 11.6.3 (Subgruppen) wurden aktualisiert, um die wichtigsten Subgruppen für die folgende Analyse zu präspezifizieren.</li> </ul> <p><b>Amendment 3</b> (13.09.2018)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 7.5.5.1 (Vorübergehende Unterbrechung der Studienmedikation) wurde dahingehend aktualisiert, dass bei einer vorübergehenden Unterbrechung der Studienmedikation für mehr als 60 Tage der klinische Monitor kontaktiert werden musste, bevor die Studienmedikation wieder aufgenommen wird.</li> <li>• Abschnitt 8.4.3 (Verblindung) wurde aktualisiert, um Informationen darzustellen, für die die Studienteams des Sponsors und des Auftragsforschungsinstituts verblindet blieben.</li> <li>• Abschnitt 11.1.1 (Stichprobenumfang für den primären Wirksamkeitsendpunkt) wurde aktualisiert, um eine Änderung der Nichtunterlegenheitsgrenze von -1,0 auf -0,75 g/dl widerzuspiegeln.</li> <li>• Abschnitt 11.1.2 (Stichprobenumfang für den primären Sicherheitsendpunkt) wurde geändert, um eine aktualisierte Definition des primären Sicherheitsendpunktes aufzunehmen und zu erläutern, wie die Nichtunterlegenheit zwischen den Behandlungsgruppen ermittelt wurde.</li> </ul> <p><b>Amendment 4</b> (18.12.2018)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Leberfunktionstests wurden in den Jahren 2, 3 und 4 auf die Wochen 64, 88, 116, 140, 168 und 192 ausgeweitet, um Daten zum besseren Verständnis des hepatischen Profils von Vadadustat zu sammeln.</li> </ul> <p><b>Amendment 5</b> (26.02.2019)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 9.4 (Absetzen des Studienmedikaments) wurde hinzugefügt, um die Tabelle mit den Ergebnissen der Leberfunktionstests aufzunehmen, die ein dauerhaftes Absetzen von Vadadustat erfordern würden.</li> <li>• Abschnitt 10.1.1 (UE) wurde aktualisiert, um Erhöhungen von ALT oder AST um mehr als das 3-fache der oberen Normgrenze gemeinsam mit einer Erhöhung des Gesamtserumbilirubins um mehr als das 2-fache der oberen Normgrenze aus den Bedingungen für ein vorübergehendes Absetzen auszuschließen, da dies nun eine Bedingung für ein dauerhaftes Absetzen darstellte.</li> </ul>
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien</b></p> <p>Um in die Studie eingeschlossen werden zu können, musste ein Patient die folgenden Einschlusskriterien erfüllen:</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Alter <math>\geq</math> 18 Jahre.</li> <li>2. Patient erhielt seit mindestens 12 Wochen vor dem Screening eine chronische Erhaltungsdialyse (entweder Peritoneal- oder Hämodialyse) für Nierenerkrankungen im Endstadium.</li> <li>3. Bestehende ESA-Therapie mit einer konstanten Dosis innerhalb der letzten 6 Wochen vor oder während des Screenings.</li> <li>4. Mittlerer Screening-Hb-Wert zwischen 8,0 und 11,0 g/dl in den USA und zwischen 9,0 und 12,0 g/dl außerhalb der USA, bestimmt durch den Durchschnitt von 2 Hb-Werten, die von einem Zentrallabor während des Screenings gemessen wurden.</li> <li>5. Serumferritin <math>\geq</math> 100 ng/ml und TSAT <math>\geq</math> 20 % während des Screenings.</li> <li>6. Folat- und Vitamin B12-Messungen <math>\geq</math> der unteren Normgrenze während des Screenings.</li> <li>7. Der Patient hat die Verfahren und Anforderungen der Studie verstanden und eine schriftliche Einwilligung sowie Genehmigung für die Weitergabe geschützter Gesundheitsinformationen erteilt.</li> </ol> <p><b>Ausschlusskriterien</b></p> <p>Patienten, die eines der folgenden Kriterien erfüllten, kamen für die Teilnahme an der Studie nicht in Frage:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Patienten mit Anämie aufgrund einer anderen Ursache als CKD oder Patienten mit aktiven Blutungen oder kürzlichem Blutverlust.</li> <li>2. Patienten mit Sichelzellkrankheit, myelodysplastischen Syndromen, Knochenmarkfibrose, hämatologischem Malignom, Myelom, hämolytischer Anämie, Thalassämie oder reiner Erythrozytenaplasie.</li> <li>3. Erythrozytentransfusion innerhalb von 8 Wochen vor der Randomisierung.</li> <li>4. Voraussichtliche Wiederherstellung einer ausreichenden Nierenfunktion, sodass keine Dialyse mehr benötigt wird.</li> <li>5. AST / SGOT, ALT / SGPT oder Gesamtbilirubin über dem 2-fachen der oberen Normgrenze während des Screenings. Probanden mit einer Vorgeschichte des Gilbert-Syndroms wurden nicht ausgeschlossen.</li> <li>6. Unkontrollierter Bluthochdruck (definiert als bestätigter systolischer Blutdruck vor der Dialyse <math>&gt;</math> 190 mmHg oder diastolischer Blutdruck <math>&gt;</math> 110 mmHg in Ruhe) während des Screenings. Hinweis: Die Teilnahmeberechtigung basierte ausschließlich auf dem Blutdruck bei Screening-Besuch 1 und Screening-Besuch 2.</li> <li>7. Schwere Herzinsuffizienz beim Screening (NYHA-Klasse IV).</li> <li>8. Akutes Koronarsyndrom (Krankenhausaufenthalt wegen instabiler Angina pectoris oder Myokardinfarkt),</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>chirurgischer oder perkutaner Eingriff wegen koronarer, zerebrovaskulärer oder peripherer Arterienerkrankung (Aorta oder untere Extremitäten), chirurgischer oder perkutaner Herzklappenersatz oder -reparatur, anhaltender ventrikulärer Tachykardie, Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz oder Schlaganfall innerhalb von 12 Wochen vor oder während des Screenings.</p> <p>9. Aktive Malignitäten in der Vorgeschichte innerhalb von 2 Jahren vor oder während des Screenings, mit Ausnahme eines behandelten Basalzellkarzinoms der Haut, eines kurativ resezierten Plattenepithelkarzinoms der Haut oder eines Zervixkarzinoms <i>in situ</i>.</p> <p>10. Vorgeschichte einer tiefen Venenthrombose oder Lungenembolie innerhalb von 12 Wochen vor der Randomisierung.</p> <p>11. Vorgeschichte von Häm siderose oder Hämochromatose.</p> <p>12. Vorgeschichte einer früheren Organtransplantation oder einer geplanten Organtransplantation (Probanden auf der Warteliste für eine Nierentransplantation oder mit einer gescheiterten Nierentransplantation in der Vorgeschichte wurden nicht ausgeschlossen) oder einer früheren hämatopoetischen Stammzellen- oder Knochenmarktransplantation (Hornhauttransplantationen und Stammzellentherapie bei Kniearthrose wurden nicht ausgeschlossen).</p> <p>13. Überempfindlichkeit gegen Vadadustat, Darbepoetin oder einen ihrer Hilfsstoffe.</p> <p>14. Verwendung eines Prüfmedikaments oder Teilnahme an einer Prüfstudie innerhalb von 30 Tagen oder 5 Halbwertszeiten des Prüfmedikaments (je nachdem, welcher Zeitraum länger ist) vor oder während des Screenings.</p> <p>15. Frühere Teilnahme an dieser Studie oder frühere Teilnahme an einer Studie mit einem anderen HIF-PHI als Vadadustat.</p> <p>16. Schwangere oder stillende Frauen, sowie Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht in der Lage oder nicht willens waren, eine akzeptable Verhütungsmethode anzuwenden.</p> <p>17. Nicht vasktomierte männliche Patienten, die nicht in der Lage oder nicht willens waren, eine akzeptable Verhütungsmethode anzuwenden.</p> <p>18. Jeder andere Grund, der den Patienten nach Ansicht des Prüfarztes als ungeeignet für die Teilnahme an der Studie erscheinen ließ.</p>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Die Studie wurde in 275 Zentren in 18 Ländern international durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Argentinien</li> <li>• Australien</li> <li>• Brasilien</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bulgarien</li> <li>• Kanada</li> <li>• Frankreich</li> <li>• Deutschland</li> <li>• Israel</li> <li>• Italien</li> <li>• Mexiko</li> <li>• Polen</li> <li>• Portugal</li> <li>• Korea</li> <li>• Russland</li> <li>• Serbien</li> <li>• Ukraine</li> <li>• Vereinigtes Königreich</li> <li>• USA</li> </ul>
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p><b>Vadadustat</b></p> <p>Vadadustat wurde als 150 mg weiße bis cremefarbene, runde, bikonvexe Filmtabletten zur oralen Einnahme bereitgestellt.</p> <p>Die Anfangsdosis von Vadadustat betrug 300 mg/Tag (zwei 150-mg-Filmtabletten). Im Anschluss waren im Verlauf der Studie Dosisanpassungen auf 150, 300, 450 und 600 mg täglich möglich, um die Ziel-Hb-Werte zu erreichen oder zu halten und gleichzeitig einen übermäßigen Anstieg zu minimieren.</p> <p><b>Darbepoetin</b></p> <p>Darbepoetin wurde in seiner handelsüblichen Primärverpackung in Fertigspritzen als injizierbare Lösung zur intravenösen oder subkutanen Verabreichung bereitgestellt. Im Allgemeinen wurde Darbepoetin bei Patienten, die eine Hämodialyse erhielten, intravenös und bei Patienten, die eine Peritonealdialyse erhalten, subkutan verabreicht. Die Darbepoetin-Dosen konnten je nach Entscheidung des Prüfarztes und örtlicher Praxis selbst oder von medizinischem Fachpersonal in den Kliniken, der Einrichtung des Prüfzentrums oder zu Hause verabreicht werden.</p> <p>Die Anfangsdosis von Darbepoetin basierte auf der US-amerikanischen Produktinformation für Prüfzentren in den USA und auf der europäischen SmPC für alle Prüfzentren außerhalb der USA. Für Patienten, die bereits Darbepoetin erhielten, basierte das initiale Dosierungsschema in der Studie auf dem vorherigen Dosierungsschema.</p> <p><b>Dosisanpassungen von Vadadustat und Darbepoetin</b></p> <p>Dosisanpassungen von Vadadustat und Darbepoetin wurden mit dem Ziel vorgenommen, die jeweils geltenden Ziel-Hb-Werte</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>zu erreichen oder zu halten und gleichzeitig einen übermäßigen Anstieg zu minimieren. Die Ziel-Hb-Werte betragen 10,0 bis 11,0 g/dl in den USA und 10,0 bis 12,0 g/dl außerhalb der USA.</p> <p>Dosisanpassungen erfolgten basierend auf Messungen des Hb-Wertes mittels HemoCue®, welche in Woche 0 bis 12 alle 2 Wochen und anschließend alle 4 Wochen stattfanden.</p> <p>Dosiserhöhungen durften maximal alle 4 Wochen erfolgen, während Dosissenkungen häufiger erlaubt waren. Im Fall von Vadadustat erfolgten Dosisanpassungen in 150-mg-Schritten, im Fall von Darbepoetin in ~25%-Schritten ausgehend von der aktuellen Dosierung.</p>
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	<p>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>	<p><b>Primärer Endpunkt (Wirksamkeit)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderung des mittleren Hb-Wertes von Baseline zum primären Wirksamkeitszeitraum (Woche 24 bis 36)</li> </ul> <p><b>Wichtigster sekundärer Endpunkt (Wirksamkeit)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderung des mittleren Hb-Wertes von Baseline zum sekundären Wirksamkeitszeitraum (Woche 40 bis 52)</li> </ul> <p><b>Weitere sekundäre Wirksamkeitsendpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderung des mittleren Hb-Wertes von Baseline zum kombinierten primären und sekundären Wirksamkeitszeitraum (Woche 24 bis 52)</li> <li>• Mittlerer Hb-Wert im Zielbereich im primären Wirksamkeitszeitraum (Woche 24 bis 36)</li> <li>• Mittlerer Hb-Wert im Zielbereich im sekundären Wirksamkeitszeitraum (Woche 40 bis 52)</li> <li>• Mindestens 1 Hb-Wert im Zielbereich im primären Wirksamkeitszeitraum (Woche 24 bis 36)</li> <li>• Mindestens 1 Hb-Wert im Zielbereich im sekundären Wirksamkeitszeitraum (Woche 40 bis 52)</li> <li>• Anteil der Zeit mit Hb-Wert Zielbereich bei mindestens der Hälfte der Beobachtungen im primären Wirksamkeitszeitraum (Woche 24 bis 36)</li> <li>• Anteil der Zeit mit Hb-Wert im Zielbereich bei mindestens der Hälfte der Beobachtungen im sekundären Wirksamkeitszeitraum (Woche 40 bis 52)</li> <li>• Zeit bis zum Erreichen eines Hb-Anstiegs von &gt; 1,0 g/dl gegenüber dem Hb-Baselinewert</li> <li>• Änderung des mittleren Hb-Wertes von Baseline zum sekundären Wirksamkeitszeitraum (Woche 40 bis 52), stratifiziert nach der ESA-Exposition vor Studienbeginn</li> <li>• Erhalt einer Erythrozytentransfusion</li> <li>• Zeit bis zur ersten Erythrozytentransfusion</li> <li>• Gesamtzahl der erhaltenen Erythrozytentransfusionen</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rate der Erythrozytentransfusionen berechnet als Anzahl der Episoden geteilt durch die Dauer der Risikonachsorge in Patientenjahren</li> <li>• Erhalt einer ESA-Rescue-Therapie (im Darbepoetin-Arm, ausschließlich die Nutzung eines anderen ESA als Darbepoetin sowie die Erhöhung der Darbepoetin-Dosis, die vom Prüfarzt spezifisch als Rettungsmaßnahme [„Rescue“] bezeichnet wurde)</li> <li>• Zeit bis zur ersten ESA-Rescue-Therapie</li> <li>• Gesamtzahl und maximale Dauer der ESA-Rescue-Behandlungsepisoden</li> <li>• Dosisanpassung von Baseline zu Woche 52</li> <li>• Anteil der Patienten, die ab Baseline bis Woche 52 eine intravenöse Eisentherapie erhalten haben</li> <li>• Mittlere monatliche Dosis von intravenös verabreichtem Eisen</li> <li>• Mittlere Änderung von Hepcidin, Ferritin, der TIBC, des Serumeisens und der TSAT von Baseline zum primären Wirksamkeitszeitraum (Woche 24 bis 36)</li> <li>• Mittlere Änderung von Hepcidin, Ferritin, der TIBC, des Serumeisens und der TSAT von Baseline zum sekundären Wirksamkeitszeitraum (Woche 40 bis 52)</li> </ul> <p><b>Weitere Laborparameter</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderung des Serumglukosespiegels von Baseline zum primären Wirksamkeitszeitraum (Woche 24 bis 36)</li> <li>• Änderung der Lipidparameter von Baseline zum primären Wirksamkeitszeitraum (Woche 24 bis 36) – einschließlich Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin und Triglyceride</li> </ul> <p><b>Primärer Sicherheitsendpunkt</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten kardiovaskulären Ereignis (MACE), definiert als Tod jeglicher Ursache, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall</li> </ul> <p><b>Weitere Sicherheitsendpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alternative MACE-Definition: Eintreten eines kardiovaskulären Todes, nicht-tödlichen Myokardinfarkts oder nicht-tödlichen Schlaganfalls</li> <li>• Erweitertes MACE definiert als MACE (Tod jeglicher Ursache, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall) plus <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis</li> <li>○ Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz</li> <li>○ ein thromboembolisches Ereignis</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ ein thromboembolisches Ereignis unter Ausschluss von Thrombosen eines Gefäßzugangs</li> <li>○ Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis unter Ausschluss von Thrombosen eines Gefäßzugangs</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod jeglicher Ursache</li> <li>• Plötzlicher Tod</li> <li>• Kardiovaskulärer Tod</li> <li>• Nicht-kardiovaskulärer Tod</li> <li>• Tödlicher / nicht-tödlicher Myokardinfarkt</li> <li>• Tödlicher / nicht-tödlicher Schlaganfall</li> <li>• Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz</li> <li>• Thromboembolische Ereignisse definiert als arterielle Thrombose, tiefe Venenthrombose, Lungenembolie oder Thrombosen eines Gefäßzugangs</li> <li>• Hospitalisierung</li> <li>• Hb &gt; 12,0 g/dl, &gt; 13,0 g/dl oder &gt; 14,0 g/dl</li> <li>• Hb &lt; 8,0 g/dl oder &lt; 9,0 g/dl</li> <li>• Hb-Anstieg &gt; 1,0 g/dl innerhalb eines 2-Wochen-Intervalls oder &gt; 2,0 g/dl innerhalb eines 4-Wochen-Intervalls</li> <li>• Vitalzeichen und klinische Laborwerte</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse (UE)</li> <li>• UE differenziert nach Schweregrad</li> <li>• Schwerwiegende UE (SUE)</li> <li>• UE von besonderem Interesse: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Überempfindlichkeit</li> <li>○ Hyperkaliämie</li> <li>○ Verschlechterung Hypertonie</li> <li>○ Lebertoxizität</li> <li>○ Pulmonale Hypertonie</li> <li>○ Herzklappenerkrankung</li> <li>○ Erkrankung der Nebenniere</li> <li>○ Malignität</li> <li>○ Kongestives Herzversagen</li> <li>○ Netzhautbezogene UE</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Exploratorische Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Biomarker (einschließlich, aber nicht beschränkt auf VEGF)</li> <li>• Zeit bis zum Erreichen eines stabilen Hb-Wertes im Zielbereich</li> <li>• Anteil der Patienten mit Hb-Werten im Zielbereich ohne Nachweis einer Eisenüberladung</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Im Rahmen von Amendment 2, wurden dem Studienprotokoll am 18.01.2018 sekundäre Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte in Übereinstimmung mit dem SAP ergänzt.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>Wirksamkeitsendpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Zeit mit Hb-Wert Zielbereich bei mindestens der Hälfte der Beobachtungen im primären Wirksamkeitszeitraum (Woche 24 bis 36)</li> <li>• Anteil der Zeit mit Hb-Wert im Zielbereich bei mindestens der Hälfte der Beobachtungen im sekundären Wirksamkeitszeitraum (Woche 40 bis 52)</li> <li>• Zeit bis zum Erreichen eines Hb-Anstiegs von &gt; 1,0 g/dl gegenüber dem Hb-Baselinewert</li> <li>• Änderung des mittleren Hb-Wertes von Baseline zum sekundären Wirksamkeitszeitraum (Woche 40 bis 52), stratifiziert nach der ESA-Exposition vor Studienbeginn</li> <li>• Anteil der Patienten, die ab Baseline bis Woche 52 eine intravenöse Eisentherapie erhalten haben</li> </ul> <p><b>Sicherheitsendpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erweitertes MACE definiert als MACE (Tod jeglicher Ursache, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall), Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder ein thromboembolisches Ereignis</li> <li>• Tödlicher Myokardinfarkt</li> <li>• Tödlicher Schlaganfall</li> <li>• Plötzlicher Tod</li> <li>• Kardiovaskulärer Tod</li> <li>• Nicht-kardiovaskulärer Tod</li> <li>• Hospitalisierung</li> <li>• Hb &lt; 8,0 g/dl</li> </ul>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Das Ziel dieser Studie ist der Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Vadadustat im Vergleich zu Darbepoetin für die Erhaltungstherapie der Anämie nach Korrektur des Hb-Wertes oder der Umstellung von einer bestehenden ESA-Therapie bei dialysepflichtigen CKD-Patienten. Die Fallzahl wurde mit dem Ziel berechnet, dass eine ausreichende Power sowohl für den primären Wirksamkeits- als auch den primären Sicherheitsendpunkt erreicht wird.</p> <p>Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie war definiert als „Änderung des mittleren Hb-Wertes von Baseline bis zum ersten Wirksamkeitszeitraum (Woche 24 bis 36)“, wobei das primäre Wirksamkeitsziel der Studie im Nachweis der Nichtunterlegenheit von Vadadustat gegenüber Darbepoetin bestand. Dabei wurde die gleiche mittlere Änderung des Hb-Wertes von Baseline zum ersten Wirksamkeitszeitraum unter Vadadustat und Darbepoetin mit einer gemeinsamen Standardabweichung von 1,5 g/dl angenommen. Die Nichtunterlegenheit wurde auf Grundlage eines zweiseitigen</p>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>95-%-Konfidenzintervalls für den Unterschied zwischen dem Vadadustat- und dem Darbepoetin-Arm und unter der Verwendung der Nichtunterlegenheitsgrenze von -0,75 g/dl bestimmt. Unter diesen Annahmen wurden etwa 1650 Probanden pro Behandlungsgruppe benötigt, um eine Power von &gt; 99 % für den Nachweis der Nichtunterlegenheit zu erreichen.</p> <p>Der primäre Sicherheitsendpunkt war definiert als „Zeit bis zum ersten MACE“, wobei die Auswertung basierend auf den gepoolten Ergebnissen der beiden INNO<sub>2</sub>VATE-Studien CI-0016 und CI-0017 erfolgte. Der Stichprobenumfang in Bezug auf diesen Endpunkt wurde auf Grundlage der Anzahl der Ereignisse bestimmt, die zum Nachweis der Nichtunterlegenheit des zweiseitigen 95-%-Konfidenzintervalls für das Hazard Ratio (Vadadustat / Darbepoetin) benötigt wurden. Unter der Annahme, dass es keinen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gäbe, wurde eine Anzahl von insgesamt 631 Ereignissen berechnet, um die Nichtunterlegenheit mit einer Power von 80 % unter der Verwendung einer Nichtunterlegenheitsgrenze von 1,25 bzw. mit einer Power von &gt; 90 % unter der Verwendung einer Nichtunterlegenheitsgrenze von 1,3 nachzuweisen. Bei einem Hazard Ratio von 0,95 zugunsten von Vadadustat, wäre hingegen eine Power von &gt; 90 % für den Nachweis der Nichtunterlegenheit mit einer Nichtunterlegenheitsgrenze von 1,25 gegeben. Basierend auf einer umfassenden Überprüfung der verfügbaren epidemiologischen und prospektiven klinischen Studien in dem Anwendungsgebiet, wurde eine MACE-Rate von 12 % jährlich erwartet. Die Anzahl der MACE in jeder Studie hing von der tatsächlichen Struktur und dem Umfang der Rekrutierung sowie von der Dauer der Nachbeobachtung ab.</p>
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es waren keine Interimsanalysen geplant.
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Während des Randomisierungsbesuchs wurden die in Frage kommenden Probanden mittels permutierter Blockrandomisierung im Verhältnis 1:1 über das IWRS entweder auf Vadadustat oder Darbepoetin randomisiert.
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Probanden wurden mittels permutierter Blockrandomisierung im Verhältnis 1:1 auf Vadadustat oder Darbepoetin randomisiert, wobei die Stratifizierung nach den folgenden Kriterien erfolgte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geographische Region (USA versus EU versus Rest der Welt)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• NYHA-Herzinsuffizienzklasse (Klasse 0 oder I versus Klasse II oder III)</li> <li>• Hb-Wert zu Baseline (&lt; 10,0 versus ≥ 10,0 g/dl)</li> </ul>
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge ( <i>allocation concealment</i> ) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Behandlungen wurden unverblindet verabreicht, wobei die Zuweisung der Behandlung durch das IWRS erfolgte. Die Studienteams von Prüfer, Sponsor und Auftragsforschungsinstitut wussten nicht, welche Behandlung als nächstes zugewiesen wurde.
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung wurde mithilfe des IWRS entsprechend der in Item 8b aufgeführten Stratifizierungsfaktoren während der Randomisierungsvisite durchgeführt.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	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>d) Nein e) Nein f) Ja</p> <p>Die Behandlungen wurden unverblindet verabreicht. Um Verzerrungen zu minimieren, waren die Studienteams des Sponsors und des Auftragsforschungsinstituts für die gemäß der Behandlung aggregierten Analysen verblindet. Es wurde davon ausgegangen, dass die Wirksamkeitsbewertung bei einem offenen Studiendesign nicht verzerrt werden kann, da die Hb-Werte objektiv sind und für alle Wirksamkeitsendpunkte von einem Zentrallabor gemessen wurden. Darüber hinaus beinhaltete die Studie eine verblindete Beurteilung von MACE, den Einsatz eines unabhängigen Datenüberwachungskomitees und einen identischen Zeitplan für Besuche, Verfahren und Bewertungen für beide Behandlungsgruppen, um das Verzerrungspotential zu verringern. Um die Subjektivität der Dosisanpassung zu verringern, erfolgte die Anpassung der Dosen für Vadadustat und Darbepoetin auf der Grundlage der Hb-Konzentration und der Dosisanpassungsalgorithmen. Das Endpunktbewertungskomitee blieb während des gesamten Studienverlaufs verblindet.</p>
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><b>Analysierte Populationen</b></p> <p><u>Randomisierte Population</u> Die randomisierte Population bestand aus allen randomisierten Patienten.</p> <p><u>FAS-Population</u> Die FAS-Population bestand aus allen Patienten in der randomisierten Population, die mindestens eine Dosis des Studienmedikamentes erhalten haben und bei denen mindestens eine Hb-Wert-Messung durchgeführt wurde. Die Analysen dieser Population basierten auf der randomisierten Behandlung.</p> <p><u>Safety-Population</u> Die <i>Safety</i>-Population bestand aus allen Patienten in der randomisierten Population, die mindestens eine Dosis des Studienmedikamentes erhalten haben. Die Analysen dieser Population basierten auf der tatsächlich erhaltenen Behandlung. Patienten, die sowohl Vadadustat als auch Darbepoetin erhalten haben (Ausnahme: <i>ESA-Rescue</i>-Therapie), wurden nach dem häufiger erhaltenen Studienmedikament klassifiziert.</p> <p><u>PP-Population</u> Die PP-Population bestand aus allen randomisierten Patienten, die während des primären Wirksamkeitszeitraums (Woche 24 bis 36) das Studienmedikament erhalten haben, bei denen während des primären Wirksamkeitszeitraums mindestens eine Hb-Wert-Messung durchgeführt wurde und die (vor Woche 36) keine kritischen oder schwerwiegenden Protokollabweichungen aufwiesen, die sich auf die Analysen des primären Endpunktes auswirkten. Die Analysen dieser Population basierten auf der tatsächlich erhaltenen Behandlung. Wesentliche Protokollabweichungen, die zum Ausschluss von Patienten aus der PP-Population führten, wurden vor der Datenbanksperrung spezifiziert.</p> <p>Für die Wirksamkeitsanalysen wurden die randomisierte, die FAS- und die PP-Population herangezogen, während für die Sicherheitsanalysen (einschließlich MACE) die <i>Safety</i>-Population herangezogen wurde.</p> <p><b>Analyse des primären und des wichtigsten sekundären Wirksamkeitsendpunkts</b></p> <p>Der primäre Endpunkt der Studie war die „Änderung des mittleren Hb-Wertes von Baseline zum primären Wirksamkeitszeitraum (Woche 24 bis 36)“, während der wichtigste sekundäre Endpunkt die „Änderung des mittleren Hb-Wertes zum sekundären Wirksamkeitszeitraum (Woche 40 bis 52)“ war. Es wurde die Nichtunterlegenheit von Vadadustat</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>gegenüber Darbepoetin untersucht, wobei die Nichtunterlegenheitsgrenze bei -0,75 g/dl, angewandt auf die Differenz der mittleren Hb-Wert-Änderung, lag. Für die Differenz der mittleren Hb-Wert-Änderung wurde mittels ANCOVA mit multipler Imputation ein zweiseitiges 95%-KI berechnet, was einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 entspricht. Als Sensitivitätsanalyse wurden gemischte Modelle für wiederholte Messungen (MMRM) für beobachtete Daten verwendet.</p> <p>Der sekundäre Wirksamkeitsendpunkt sollte nur dann formal analysiert werden, wenn die Nichtunterlegenheit für den primären Wirksamkeitsendpunkt nachgewiesen wurde.</p> <p><b>Analyse weiterer Wirksamkeitsendpunkte</b></p> <p>Der allgemeine Ansatz für die Analyse der übrigen kontinuierlichen Endpunkte war die ANCOVA mit oder ohne multiple Imputation.</p> <p>Für binäre Endpunkte wurde im Allgemeinen eine Mantel-Haenszel-Schätzung der Risikodifferenz, stratifiziert nach den Baseline-Stratifikationsfaktoren, mit oder ohne multiple Imputation durchgeführt.</p> <p>Für Ereigniszeitanalysen wurden im Allgemeinen Cox-Modelle, stratifiziert nach den in Item 8b genannten Faktoren, angewandt.</p> <p><b>Analyse des primären Sicherheitsendpunktes</b></p> <p>Der primäre Sicherheitsendpunkt in der Studie war die „Zeit bis zum ersten MACE“, basierend auf den ersten Ereignissen von MACE nach Verabreichung der ersten Dosis des Studienmedikaments. In Bezug auf die MACE-Daten, fand eine gepoolte Analyse der Daten der <i>Safety</i>-Populationen der Studien CI-0016 und CI-0017 statt. Der Vergleich der Behandlungen basierte auf dem Hazard Ratio und seinem 95%-Konfidenzintervall, welches durch das Cox-Regressionsmodell ermittelt wurde. Zudem wurden Kaplan-Meier-Kurven für die „Zeit bis zum Auftreten des ersten MACE“ erstellt. Für ein besseres Verständnis des Unterschiedes zwischen den Behandlungsarmen, wurden die p-Werte der Log-Rank-Tests zusammen mit den Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.</p>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Es wurden Subgruppenanalysen für die folgenden Baseline-Charakteristika durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter: &lt; 65 Jahre oder ≥ 65 Jahre</li> <li>• Geschlecht: männlich oder weiblich</li> <li>• Region: USA oder EU oder Rest der Welt</li> <li>• Hb-Wert zu Baseline: &lt; oder ≥ 10,0 g/dl</li> <li>• Ziel-Hb-Wert: abhängig von der Region: USA: 10,0 bis 11,0 g/dl; EU / Rest der Welt: 10,0 bis 12,0 g/dl</li> <li>• NYHA-Klasse: 0 bzw. I oder II bzw. III</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Im regionsspezifischen Hb-Zielbereich: ja oder nein</li> <li>• Abstammung: schwarz, weiß oder andere</li> <li>• Ethnizität: hispanisch oder nicht hispanisch</li> <li>• Diabetes: ja oder nein</li> <li>• Bluthochdruck: ja oder nein</li> <li>• Kardiovaskuläre Erkrankungen in medizinischer Vorgeschichte: ja oder nein</li> <li>• Dialysetyp: Hämodialyse oder Peritonealdialyse</li> <li>• C-reaktives Protein zu Baseline: <math>\leq</math> oder <math>&gt;</math> 0,6 mg/dl</li> <li>• TSAT zu Baseline: <math>&lt;</math> oder <math>\geq</math> Median</li> <li>• Ferritin zu Baseline: <math>&lt;</math> oder <math>\geq</math> Median</li> <li>• Inzidente Dialyse: ja oder nein</li> <li>• ESA-Dosis bei Baseline: <math>\leq</math> 90 I.E./kg/Woche, <math>&gt;</math> 90 und <math>&lt;</math> 300 I.E./kg/Woche oder <math>\geq</math> 300 I.E./kg/Woche</li> </ul>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die <ul style="list-style-type: none"> <li>a) randomisiert wurden,</li> <li>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,</li> <li>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Insgesamt wurden 4944 Patienten gescreent, wovon 1390 Patienten das Screening nicht bestanden. Die verbleibenden 3554 Patienten wurden im Verhältnis von 1:1 in die zwei Behandlungsgruppen randomisiert: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vadadustat: 1777</li> <li>• Darbepoetin: 1777</li> </ul> </li> <li>b) Insgesamt erhielten 3537 Patienten die Studienmedikation <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vadadustat: 1768</li> <li>• Darbepoetin: 1769</li> </ul> </li> <li>c) In der Analyse des primären Endpunktes wurden insgesamt 3196 Patienten berücksichtigt <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vadadustat: 1573</li> <li>• Darbepoetin: 1623</li> </ul> </li> </ul>
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><b>Vadadustat:</b></p> <p>Von den 1777 randomisierten Patienten, brachen 352 Patienten (19,8 %) die Studie ab. Die Gründe für den Studienabbruch waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod: 262 Patienten (14,7 %)</li> <li>• Widerruf der Einwilligung: 53 Patienten (3,0 %)</li> <li>• Lost to Follow-up: 37 Patienten (2,1 %)</li> </ul> <p>Die Behandlung mit Vadadustat wurde von 899 Patienten (50,6 %) der 181 randomisierten Patienten im Vadadustat-Arm im Verlauf der Studie abgebrochen. Die Gründe für den Abbruch der Behandlung waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patient wollte das Studienmedikament nicht länger erhalten: 213 Patienten (12,0 %)</li> <li>• Tod: 147 Patienten (8,3 %)</li> <li>• Patient erhielt Nierentransplantation: 113 Patienten (6,4 %)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inakzeptable Toxizität, Medikamentenunverträglichkeit oder UE: 99 Patienten (5,6 %)</li> <li>• Entscheidung des Prüfarztes: 94 Patienten (5,3 %)</li> <li>• Mangelnde Wirksamkeit: 63 Patienten (3,5 %)</li> <li>• Schwangerschaft: 1 Patient (0,1 %)</li> <li>• Andere Gründe: 169 Patienten (9,5 %)</li> </ul> <p><b>Darbepoetin</b></p> <p>Von den 1777 randomisierten Patienten, brachen 356 Patienten (20 %) die Studie ab. Die Gründe für den Studienabbruch waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod: 278 Patienten (15,6 %)</li> <li>• Widerruf der Einwilligung: 47 Patienten (4,6 %)</li> <li>• Lost to Follow-up: 31 Patienten (1,7 %)</li> </ul> <p>Die Behandlung mit Darbepoetin wurde von 653 Patienten (36,7 %) der 1777 randomisierten Patienten im Darbepoetin-Arm im Verlauf der Studie abgebrochen. Die Gründe für den Abbruch der Behandlung waren hier:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod: 182 Patienten (10,2 %)</li> <li>• Patient wollte das Studienmedikament nicht länger erhalten: 103 Patienten (5,8 %)</li> <li>• Patient erhielt Nierentransplantation: 94 Patienten (5,3 %)</li> <li>• Inakzeptable Toxizität, Medikamenten-unverträglichkeit oder UE: 55 Patienten (3,1 %)</li> <li>• Entscheidung des Prüfarztes: 42 Patienten (2,4 %)</li> <li>• Mangelnde Wirksamkeit: 5 Patienten (0,3 %)</li> <li>• Schwangerschaft: 2 Patienten (0,1 %)</li> <li>• Andere Gründe: 170 Patienten (9,6 %)</li> </ul>
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Erste Visite des ersten Patienten: 17.08.2016</p> <p>Letzte Visite des letzten Patienten: 16.01.2020</p>
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	<p>Die Studie war ereignisgesteuert, d. h. die maximale Studiendauer war abhängig von der Anzahl der MACE-Ereignisse. Die Studie sollte laut Protokoll beendet werden, wenn in beiden INNO<sub>2</sub>VATE-Studien (CI-0016 und CI-0017) ca. 631 MACE-Ereignisse aufgetreten sind und alle eingeschlossenen Patienten die Möglichkeit hatten, ihre 13. Visite (Woche 36 +/- 5 Tage) zu absolvieren.</p>
<p>a: nach CONSORT 2010.</p> <p>ALT: Alanin-Aminotransferase; ANCOVA: Kovarianzanalyse (<i>analysis of covariance</i>); AST: Aspartat-Aminotransferase; CKD: chronische Nierenerkrankung (<i>chronic kidney disease</i>); ESA: Erythropoese-stimulierende Agenzien; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; EU: Europäische Union; HIF: Hypoxie-induzierter Faktor; IWRS: <i>Interactive Web Response System</i>; KI: Konfidenzintervall; LDL: <i>Low-Density-Lipoprotein</i>; MACE: schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (<i>major adverse cardiovascular events</i>); MMRM: gemischte Modelle für wiederholte Messungen (<i>mixed model repeated measures</i>); NYHA: <i>New York Heart Association</i>; PP: <i>Per Protocol</i>;</p>		

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
SAP: Statistischer Analyseplan; SGOT: Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; SGPT: Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TIBC: Gesamteisenbindungskapazität ( <i>total iron binding capacity</i> ); TSAT: Transferrinsättigung ( <i>transferrin saturation</i> ); UE: unerwünschte Ereignisse; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor ( <i>vascular endothelial growth factor</i> )		

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

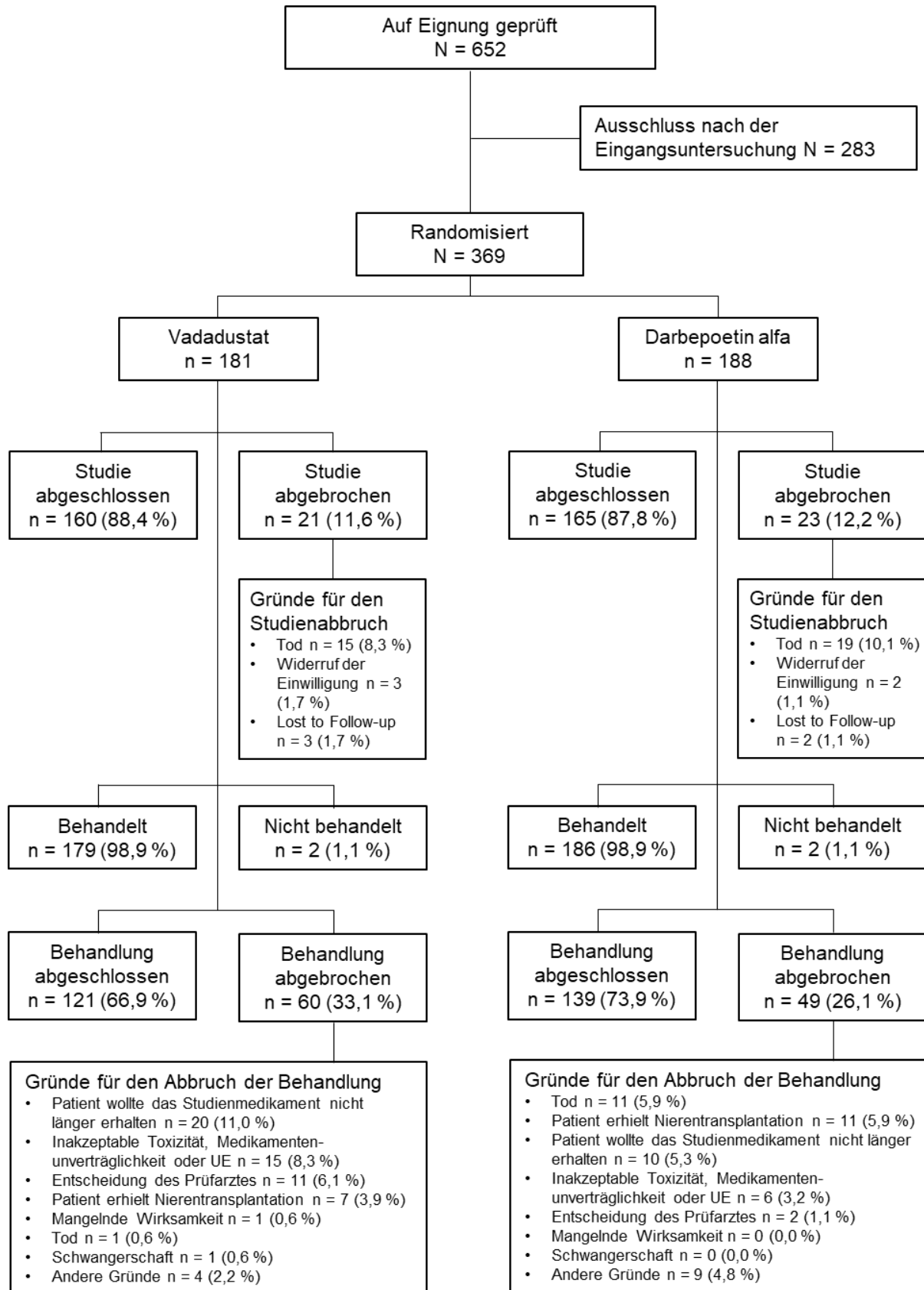


Abbildung 4-149: CONSORT-Flow-Chart zur Studie CI-0016.



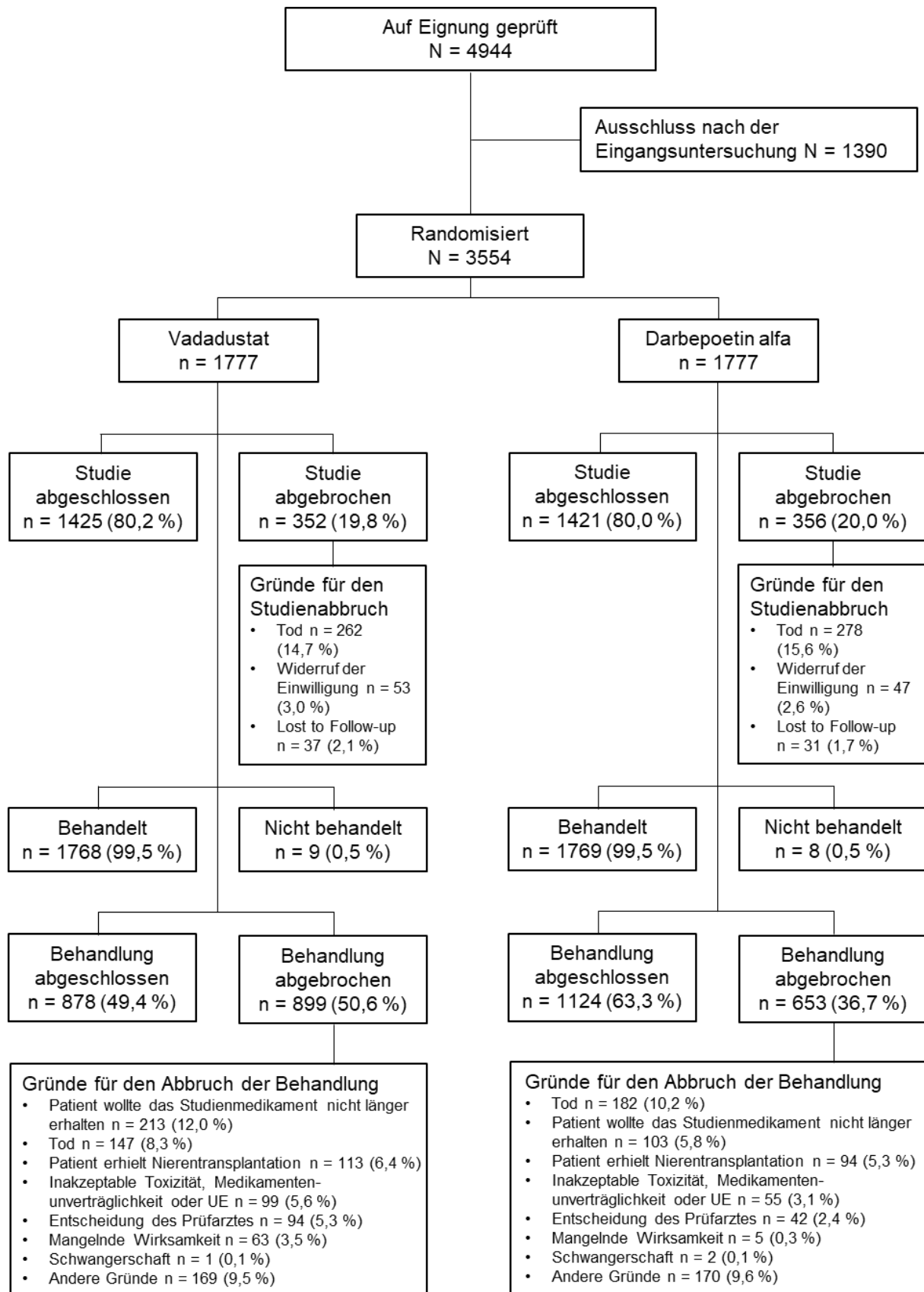


Abbildung 4-150: CONSORT-Flow-Chart zur Studie CI-0017.

**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

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

Tabelle 4-308 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die INNO<sub>2</sub>VATE-Studien CI-0016 und CI-0017

### Studien CI-0016 und CI-0017

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

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report for AKB-6548-CI-0016 - Phase 3, randomized, open-label, active-controlled study evaluating the efficacy and safety of oral vadadustat for the correction or maintenance treatment of anaemia in subjects with incident dialysis-dependent chronic kidney disease (DD-CKD) (INNO <sub>2</sub> VATE – CORRECTION/CONVERSION)	Studienbericht CI-0016
Clinical Study Report for AKB-6548-CI-0017 - Phase 3, randomized, open-label, active-controlled study evaluating the efficacy and safety of oral vadadustat for the maintenance treatment of anaemia in subjects with dialysis-dependent chronic kidney disease (DD-CKD) (INNO <sub>2</sub> VATE – CONVERSION)	Studienbericht CI-0017
Major adverse cardiovascular events report for the INNO <sub>2</sub> VATE studies in dialysis-dependent subjects	MACE-Bericht CI-0016/-0017

### A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

#### Einstufung als randomisierte Studie

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei den beiden INNO<sub>2</sub>VATE-Studien CI-0016 und CI-0017 handelt es sich um randomisierte Studien.

1.

#### für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

**ja**     **unklar**     **nein**

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

Die in Frage kommenden Patienten wurden mittels permutierter Blockrandomisierung im Verhältnis 1:1 über das IWRS entweder auf Vadadustat oder Darbepoetin randomisiert.

#### für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

**ja**     **unklar**     **nein**

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

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Zuweisung der Behandlung erfolgte durch das IWRS. Die Studienteams von Prüfer, Sponsor und Auftragsforschungsinstitut wussten nicht, welche Behandlung als nächstes zugewiesen wurde.

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Aufgrund der unterschiedlichen Darreichungsformen und Behandlungsfrequenzen erfolgte keine Verblindung der Patienten.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Direkt behandelnde Personen verabreichten die jeweilige Behandlung aufgrund der unterschiedlichen Darreichungsformen und Behandlungsfrequenzen unverblindet. Um die Subjektivität der Dosisanpassung zu verringern, erfolgte die Anpassung der Dosen für Vadadustat und Darbepoetin auf der Grundlage der Hb-Konzentration und der Dosisanpassungsalgorithmen. Um Verzerrungen zu minimieren, waren die Studienteams des Sponsors und des Auftragsforschungsinstituts für die gemäß der Behandlung aggregierten Analysen verblindet. Ebenfalls blieb das Endpunktbewertungskomitee während des gesamten Studienverlaufs verblindet.

---

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der unterschiedlichen Darreichungsformen und Behandlungsfrequenzen wurde für die Studien CI-0016 und CI-0017 ein offenes Studiendesign verwendet. Das offene Studiendesign führt jedoch im vorliegenden Kontext zu keiner relevanten Erhöhung des Verzerrungspotenzials, da der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie anhand von objektiven Laborwerten erhoben wurde. Darüber hinaus wurde im Rahmen der Studien keine gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben, deren Ergebnisse durch das offene Studiendesign potenziell hätten beeinflusst werden können. Um das Verzerrungspotenzial weiter zu verringern, beinhaltete die Studie eine verblindete Beurteilung von MACE, den Einsatz eines unabhängigen Datenüberwachungskomitees und einen identischen Zeitplan für Besuche, Verfahren und Bewertungen für beide Behandlungsgruppen. Zudem blieb das Endpunktbewertungskomitee während des gesamten Studienverlaufs verblindet.

Des Weiteren wurde die Subjektivität der Dosisanpassung der Studienmedikamente verringert, indem die Anpassungen auf Grundlage der Hb-Konzentration und der Dosisanpassungsalgorithmen erfolgten. Folglich wird eine Verblindung der Patienten und behandelnden Personen im Rahmen der vorliegenden Studien nicht als wesentlich betrachtet. Infolgedessen kann von einem geringen Verzerrungspotenzial auf Studienebene ausgegangen werden.

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache sowie Zeit bis zum kardiovaskulären Tod****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei den Studien CI-0016 und CI-0017 handelt es sich um offene, sponsorverblindete Phase-III-Studien. Somit erfolgte zwar keine Verblindung der Endpunkterheber, doch wurde, ein unabhängiges Endpunktbewertungskomitee eingesetzt, um sicherzugehen, dass unter anderem mortalitätsbezogene Endpunkte auf verblindeter Basis und einheitlich nach denselben Kriterien bewertet wurden. Die Gesamtmortalität wurde als Zeit von der Randomisierung bis zum bestätigten Tod jeglicher Ursache erhoben. Das Endpunktbewertungskomitee entschied anhand des zugrundeliegenden Krankheitsprozesses, ob die Todesursache als kardiovaskulär einzustufen war.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

---

Für die Sicherheitsanalysen, unter welche auch die Auswertung der Mortalität fiel, wurde die *Safety*-Population herangezogen. Die *Safety*-Population bestand aus allen Patienten in der randomisierten Population, die mindestens eine Dosis des Studienmedikamentes erhalten haben. Die Analysen dieser Population basierten auf der tatsächlich erhaltenen Behandlung. Die *Safety*-Populationen der beiden Studien CI-0016 und CI-0017 wichen jedoch mit 1,1 % bzw. 0,5 % weniger Patienten nur marginal von den jeweiligen randomisierten Populationen (ITT) ab. Daher wird das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt eingestuft.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

---

Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

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

ja       nein

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

---

Es gab keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

---

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

**Tod jeglicher Ursache**

**niedrig**

**hoch**

**Kardiovaskulärer Tod**

**niedrig**

**hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Die Mortalität wurde zwar unverblindet erhoben, jedoch kann diese objektiv beurteilt werden. Des Weiteren wurden alle Endpunkte auf verblindeter Basis und einheitlich nach denselben Kriterien durch ein Endpunktbewertungskomitee bewertet. Dieses entschied anhand des zugrundeliegenden Krankheitsprozesses, ob die Todesursache als kardiovaskulär einzustufen war. Somit wurde eine objektive Bewertung der Endpunkte „Tod jeglicher Ursache“ und „kardiovaskulärer Tod“ sichergestellt.

Die Auswertung basiert auf der *Safety*-Population. Die *Safety*-Population wich in beiden Studien marginal von der randomisierten Population ab, weshalb die Abweichung vom ITT-Prinzip als vernachlässigbar gering eingestuft wird.

Da es zudem keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, gab, wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der mortalitätsbezogenen Endpunkte als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Änderung des mittleren Hb-Wertes von Baseline zum primären Wirksamkeitszeitraum (Woche 24 bis 36) bzw. zum sekundären Wirksamkeitszeitraum (Woche 40 bis 52)**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Zwar waren in den beiden Studien sowohl Patienten als auch direkt behandelnde Personen unverblindet, doch wurden die Hb-Werte durch ein Zentrallabor gemessen, dessen Mitarbeiter keine Kenntnis über die Zuteilung der Behandlung hatten. Die Hb-Werte sind folglich objektiv zu beurteilen.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

---

Für die Auswertung der Endpunkte wurde die randomisierte Population herangezogen, wobei nur Patienten miteinbezogen wurden, die mindestens eine Dosis des zugeteilten Studienmedikaments erhalten haben.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

---

Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

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

ja       nein

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

---

Es gab keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Da Hb-Werte objektiv zu beurteilen sind und über ein zentrales Labor gemessen wurden, wird das Verzerrungspotenzial trotz des offenen Studiendesign als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Anteil der Patienten, die zwischen Baseline und Woche 52 keine Erythrozytentransfusion erhalten haben****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei den Studien CI-0016 und CI-0017 handelt es sich um offene, sponsorverblindete Phase-III-Studien. Bei der Entscheidung, ob ein Patient transfundiert werden sollte, richteten sich die Prüfarzte nach den Transfusionsrichtlinien der jeweiligen Einrichtung. Da Erythrozytentransfusionen mit erheblichen Risiken, wie beispielsweise der Abstoßung einer Spenderniere aufgrund von Alloimmunisierung, verbunden sind, wurden diese nur in begründeten Fällen durchgeführt. Dabei ist nicht davon auszugehen, dass das Wissen des Prüfarztes über die Behandlungszuteilung Einfluss auf die Entscheidung über den Einsatz einer Erythrozytentransfusion hatte.

---

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

---

Für die Auswertung des Endpunktes wurde die randomisierte Population herangezogen, wobei nur Patienten miteinbezogen wurden, die mindestens eine Dosis des zugeteilten Studienmedikaments erhalten haben.

---

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

---

Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

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

---

Es gab keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

Trotz des offenen Studiendesigns ist nicht davon auszugehen, dass das Wissen des Prüfarztes über die Behandlungszuteilung Einfluss auf die Entscheidung über den Einsatz einer Erythrozytentransfusion hatte, da sich die Entscheidung, ob ein Patient transfundiert werden soll, nach den Transfusionsrichtlinien der



jeweiligen Einrichtung richtete. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt wird infolgedessen als niedrig eingestuft.

## Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei den Studien CI-0016 und CI-0017 handelt es sich um offene, sponsorverblindete Phase-III-Studien. Die Patienten und die behandelnden Prüferärzte waren in Bezug auf die Behandlungszuteilung unverblindet.

### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja     unklar     nein

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

Für alle Sicherheitsanalysen wurde die *Safety*-Population herangezogen. Die *Safety*-Population bestand aus allen Patienten in der randomisierten Population, die mindestens eine Dosis des Studienmedikamentes erhalten haben. Die Analysen dieser Population basierten auf der tatsächlich erhaltenen Behandlung. Die *Safety*-Populationen der beiden Studien CI-0016 und CI-0017 wichen jedoch mit 1,1 % bzw. 0,5 % weniger Patienten nur marginal von den jeweiligen randomisierten Populationen ab.

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

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

Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

ja     nein

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

Es gab keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

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

Jegliche UE	<input type="checkbox"/> niedrig	<input checked="" type="checkbox"/> hoch
schwere UE	<input type="checkbox"/> niedrig	<input checked="" type="checkbox"/> hoch
SUE	<input checked="" type="checkbox"/> niedrig	<input type="checkbox"/> hoch

Abbruch d. Studienmedikation aufgrund von UE  niedrig  hoch  
 UE von besonderem Interesse  niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für jegliche UE, schwere UE und Abbrüche der Studienmedikation aufgrund von UE wird basierend auf dem offenen Studiendesign als hoch eingestuft. Die Wahrnehmung von UE, die Einschätzung ihres Schweregrades sowie die Entscheidung über einen Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE kann potenziell durch das Wissen des Patienten und des Prüfarztes über die Behandlungszuteilung beeinflusst worden sein. In Bezug auf den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE“ wurde Verzerrung weiterhin dadurch verstärkt, dass mehr als ein Viertel der Patienten im Darbepoetin-Arm bereits vor Studienbeginn Darbepoetin erhielt und somit die Wahrscheinlichkeit des Abbruchs der Studienmedikation bei diesen Patienten potenziell geringer war.

Das Verzerrungspotenzial für SUE und UE von besonderem Interesse wird hingegen als niedrig eingestuft. SUE wurden anhand prädefinierter Kriterien klassifiziert und somit objektiv erhoben. UE von besonderem Interesse wurden mittels eines gezielt entwickelten Fragebogens erfasst. Die entsprechend erfassten Ereignisse wurden anschließend medizinisch überprüft, um sicherzustellen, ob es sich tatsächlich um Ereignisse von besonderem Interesse handelte.

### Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE; *major adverse cardiovascular events*)

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei den Studien CI-0016 und CI-0017 handelt es sich um offene, sponsorverblindete Phase-III-Studien. Somit erfolgte zwar keine Verblindung der Endpunkterheber, doch wurde ein unabhängiges Endpunktbewertungskomitee eingesetzt, um sicherzugehen, dass alle Endpunkte, welche schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse betreffen, auf verblindeter Basis und einheitlich nach denselben Kriterien bewertet wurden.

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja  unklar  nein

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

Für die Sicherheitsanalysen, unter welche auch die Auswertung des MACE fiel, wurde die *Safety*-Population herangezogen. Die *Safety*-Population bestand aus allen Patienten in der randomisierten Population, die mindestens eine Dosis des Studienmedikamentes erhalten haben. Die Analysen dieser Population basierten auf der tatsächlich erhaltenen Behandlung. Die *Safety*-Populationen der beiden Studien CI-0016 und CI-0017 wichen jedoch mit 1,1 % bzw. 0,5 % weniger Patienten nur marginal von den jeweiligen randomisierten Populationen ab.

#### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja  unklar  nein

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

---

Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

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

ja       nein

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

---

Es gab keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

---

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

**MACE definiert als Tod jeglicher Ursache, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall**

**niedrig**

**hoch**

**Alternative MACE-Definition: kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall**

**niedrig**

**hoch**

**Erweiterte MACE definiert als MACE (Tod jeglicher Ursache, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall) plus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und / oder ein thromboembolisches Ereignis**

**niedrig**

**hoch**

**MACE-Einzelkomponenten**

**niedrig**

**hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial wird für alle Endpunkte, welche sich auf schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse beziehen, als niedrig eingeschätzt, da die Bewertung der Endpunkte durch ein unabhängiges und verblindetes Endpunktbewertungskomitee durchgeführt wurde. Das Endpunktbewertungskomitee setzte sich dabei aus unabhängigen Experten mit entsprechender Erfahrung und Ausbildung zur Beurteilung der Endpunkte zusammen.

Die Auswertung basierte zwar auf der *Safety*-Population, jedoch wich die *Safety*-Population in beiden Studien nur marginal von der randomisierten Population ab, weshalb die Abweichung vom ITT-Prinzip als vernachlässigbar gering eingestuft wird.

Da es zudem keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, gab, wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der Endpunkte als niedrig eingestuft.

---

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

**Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)**

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

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:****Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

**für randomisierte Studien:****Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

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

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

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

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

**nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

---

---

2.

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

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

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

---

---

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

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

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

---

---

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

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

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

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

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

*Beispiele zu a und b:*

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

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

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

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

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

*Zulässige Gründe sind:*

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

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

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

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

---



---

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

z. B.

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

- ja**
- nein**

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

---



---

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

---



---

### B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

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

Endpunkt: \_\_\_\_\_

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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

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



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

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

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

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

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

*z. B.*

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

**ja**

**nein**

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

---

---

### **Anhang 4-G: Ergänzende Analysen**

Ergänzende Analysen befinden sich in den separaten Dokumenten:

- „2024-06-01\_Modul4A\_Vadadustat\_Anhang\_4-G1“
- „2024-06-01\_Modul4A\_Vadadustat\_Anhang\_4-G2“